

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 403**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75	(2006.01)	C07D 487/08	(2006.01)
C07D 233/06	(2006.01)	C04B 35/632	(2006.01)
C07D 335/02	(2006.01)	C07D 263/58	(2006.01)
C07D 233/84	(2006.01)	C07D 205/04	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 207/16	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 239/06	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07C 323/25	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2004** **E 16156059 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018** **EP 3048098**

54 Título: **Promotores de la apoptosis de N-acilsulfonamidas**

30 Prioridad:

13.11.2003 US 519695 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.01.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BRUNCKO, MILAN;
DING, HONG;
ELMORE, STEVEN;
KUNZER, AARON R.;
LYNCH, CHRISTOPHER L.;
MCCLELLAN, WILLIAM;
PARK, CHEOL-MIN;
PETROS, ANDREW;
SONG, XIAOHONG;
WANG, XILU;
TU, NOAH y
WENDT, MICHAEL D.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 697 403 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

Promotores de la apoptosis de N-acilsulfonamidas

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de miembros de la familia de proteínas antiapoptóticas, a composiciones que contienen los compuestos y a usos de los compuestos para preparar medicamentos para tratar enfermedades durante las cuales se expresan uno o más de uno de un miembro de la familia de proteínas antiapoptóticas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Los miembros de la familia de proteínas antiapoptóticas se asocian a varias enfermedades. Existe, por tanto, una necesidad existente en las artes terapéuticas para compuestos que inhiben la actividad de uno o más de uno de un miembro de la familia de proteínas antiapoptóticas.

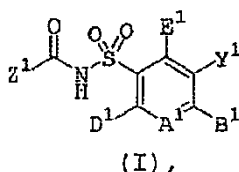
El documento WO 02/24636 desvela N-benzoilarsulfonamidas que son inhibidores de BC1-X₁ y son útiles para promover la apoptosis. También se desvelan composiciones inhibitoras de BC1-X₁ y métodos de promoción de la apoptosis en un mamífero.

- 15 El documento WO 03/040107 desvela derivados de imidazol sustituidos que se ha encontrado que suprimen el apetito e inducen la pérdida de peso. El documento WO 03/040107 también proporciona métodos para la síntesis de los compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos de uso de tales composiciones para inducir pérdida de peso y tratar obesidad y trastornos relacionados con la obesidad. El documento WO 02/098848 desvela ciertas benzoilsulfonamidas y sulfonilbenzamidas para su uso como agentes antitumorales.

Thomas H. Corbett et al. en "Discovery and preclinical antitumor efficacy evaluations of LY32262 and LY33169" Investigational new Drugs, Vol. 21, febrero de 2003 (2003-02), páginas 33-45, XP002326753, desvelan el descubrimiento de un nuevo agente antitumoral (LY32262) (N-[2,4-diclorobenzoi]fenilsulfonamida) y de un análogo próximo del mismo (LY33169).

SUMARIO DE LA PRESENTE DIVULGACION

Un aspecto de la presente divulgación, por tanto, se refiere a compuestos o sus sales terapéuticamente aceptables, que son útiles como inhibidores de uno o más un miembro de la familia de proteínas antiapoptóticas, teniendo los compuestos la fórmula (I)



- 30 en la que A¹ es N o C(A²);

uno o dos o tres o cada uno de A², B¹, D¹ y E¹ son R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NHSO₂NHR¹ o N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹ independientemente seleccionados, y el resto se seleccionan independientemente H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A}; y

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

o

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

- 40 uno o dos o cada uno de A², D¹ y E¹ son R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NHC(O)OR¹, NHC(O)NHR¹, N(CH₃)C(O)N(CH₃)R¹, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NHSO₂NHR¹ o N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹ independientemente seleccionados, y el resto se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, I, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A};

R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;

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

- R² es fenilo que no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano o heterocicloalcano;
- R³ es heteroarilo que no se condensa o se condensa con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano o heterocicloalcano;
- 5 R⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{4A}; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 10 R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con uno o dos o tres sustituyentes R⁶, NC(R^{6A})(R^{6B}), R⁷, OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, NHC(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, SO₂N(R⁷)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O), CH(CH₃)NHR¹, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;
- R⁶ es espiroalquilo C₂-C₅, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;
- 15 R^{6A} y R^{6B} son alquilo independientemente seleccionado o, junto con el N al que están unidos, R^{6C};
- R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, cada uno de los cuales tiene un resto CH₂ sin sustituir o sustituido con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;
- R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;
- R⁸ es fenilo que no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{8A};
- 20 R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁹ es heteroarilo que no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{9A}; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 25 R¹⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalquenilo C₄-C₁₀, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N, y cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{10A}; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con uno o dos o tres sustituyentes R¹², OR¹², NHR¹², N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;
- 30 R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;
- R¹³ es fenilo que no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{13A}; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁴ es heteroarilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{14A}; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 35 R¹⁵ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{15A}; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- R¹⁷ es R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ o R²¹;
- 40 R¹⁸ es fenilo que no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{18A}; R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁹ es heteroarilo que no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{19A}; R^{19A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 45 R²⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalquenilo C₄-C₁₀, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N, y cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{20A}; R^{20A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R²¹ es alquilo, alqueno o alquino, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con uno o dos o tres sustituyentes R²², OR²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R²² es R²³, R²⁴ o R²⁵;

5 R²³ es fenilo que no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{23A}; R^{23A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R²⁴ es heteroareno que no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{24A}; R^{24A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

10 R²⁵ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalqueno C₄-C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N, y cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{25A}; R^{25A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

Z¹ es R²⁶ o R²⁷, cada uno de los cuales se sustituye con R²⁸, R²⁹ o R³⁰, cada uno de los cuales se sustituye con F, Cl, Br, I, CH₂R³⁷, CH(R³¹)(R³⁷), C(R³¹)(R^{31A})(R³⁷), C(O)R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, NHR³⁷ o N(R³²)R³⁷;

15 R²⁶ es fenilo que no se condensa o se condensa con areno o heteroareno;

R²⁷ es heteroareno que no se condensa o se condensa con areno o heteroareno;

R²⁸ es fenilo que no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{28A}; R^{28A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno

R²⁹ es heteroarilo o R^{29A}; R^{29A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

20 R³⁰ es cicloalquilo o cicloalqueno, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N, y cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{30A}; R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R³¹ y R^{31A} son independientemente F, Cl, Br o alquilo o se toman conjuntamente y son espiroalquilo C₂-C₅;

25 R³² es R³³, C(O)R³³ o C(O)OR³³

R³³ es R³⁴ o R³⁵;

R³⁴ es fenilo que no se condensa o se condensa con arilo, heteroarilo o R^{34A}; R^{34A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R³⁵ es alquilo que no se sustituye o se sustituye con R³⁶;

30 R³⁶ es fenilo que no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{36A}; R^{36A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R³⁷ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰, cada uno de los cuales se sustituye con F, Cl, Br, I, R⁴¹, OR⁴¹, NHR⁴¹, NHC(O)OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹ o SO₂R⁴¹;

35 R³⁸ es fenilo que no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{38A}; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R³⁹ es heteroarilo que no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{39A}; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

40 R⁴⁰ es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalqueno C₄-C₈, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N, y cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{40A}; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁴¹ es R⁴², R⁴³, R⁴⁴ o R⁴⁵;

R⁴² es fenilo que no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{42A}; R^{42A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

45 R⁴³ es heteroarilo que no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{43A}; R^{43A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁴⁴ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₄-C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N, y cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{44A}; R^{44A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

5 R⁴⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con uno o dos sustituyentes R⁴⁶, OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R⁴⁶ es R⁴⁷, R⁴⁸ o R⁴⁹;

10 R⁴⁷ es fenilo que no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{47A}; R^{47A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁴⁸ es heteroarilo o R^{48A}; R^{48A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

15 R⁴⁹ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₄-C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N, y cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{49A}; R^{49A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

20 en la que cada resto cíclico anterior está independientemente sin sustituir, adicionalmente sin sustituir, sustituido o adicionalmente sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, SR⁵⁰, S(O)R⁵⁰, SO₂R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰, OC(O)R⁵⁰, OC(O)OR⁵⁰, NH₂, NHR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁰, C(O)N(R⁵⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁰, C(O)NHSO₂R⁵⁰, C(O)NR⁵⁰SO₂R⁵⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁰, SO₂N(R⁵⁰)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁰, C(N)N(R⁵⁰)₂, OH, (O), N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R⁵⁰ es R⁵¹, R⁵², R⁵³ o R⁵⁴;

R⁵¹ es fenilo que no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{51A}; R^{51A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

25 R⁵² es heteroarilo o R^{52A}; R^{51A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

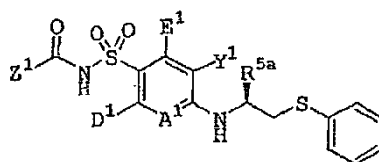
R⁵³ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₄-C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N, y cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con areno, heteroareno o R^{53A}; R^{51A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

30 R⁵⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con uno o dos o tres sustituyentes R⁵⁵, OR⁵⁵, SR⁵⁵, S(O)R⁵⁵, SO₂R⁵⁵, NHR⁵⁵, N(R⁵⁵)₂, C(O)R⁵⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁵, NHC(O)R⁵⁵, NHSO₂R⁵⁵, NHC(O)OR⁵⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁵, SO₂N(R⁵⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁵, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

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

35 R⁵⁶ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilo C₄-C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I)-a



(I)-a,

40 o sus sales terapéuticamente aceptables, en la que R^{5a} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con uno o dos o tres sustituyentes R⁶, NC (R^{6A})(R^{6B}), R⁷, OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, NHC(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, SO₂N(R⁷)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR⁷, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados.

45 Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables, profármacos o sales de sus profármacos, en la que A¹ es N o C(A²);

A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A};

B¹ es R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NHSO₂NHR¹ o N(CH₃)SO₂N(CH₃)R³;

5 D¹ es H, F, Cl o CF₃;

E¹ es H, F o Cl;

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

o

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

R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;

R^{1A} es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, alquilo C₆;

R² es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;

15 R³ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;

20 R⁴ es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalquenilo C₄, cicloalquenilo C₅ o cicloalquenilo C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;

25 R⁵ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, alquilo C₆, alquenilo C₂, alquenilo C₃, alquenilo C₄, alquenilo C₅, alquenilo C₆, alquinilo C₃, alquinilo C₄, alquinilo C₅ o alquinilo C₆, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con uno o dos o tres sustituyentes R⁶, R⁷, OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, NHC(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, SO₂N(R⁷)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

30 R⁶ es espiroalquilo C₂, espiroalquilo C₃, espiroalquilo C₄ o espiroalquilo C₅, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;

R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;

R⁸ es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina, 1,2,3-triazol o R^{8A};

35 R^{8A} es cicloalcano C₄, cicloalcano C₅, cicloalcano C₆, cicloalqueno C₄, cicloalqueno C₅ o cicloalqueno C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;

40 R⁹ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;

45 R¹⁰ es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalquilo C₇, cicloalquilo C₈, cicloalquilo C₉, cicloalquilo C₁₀, cicloalquenilo C₄, cicloalquenilo C₅, cicloalquenilo C₆, cicloalquenilo C₇, cicloalquenilo C₈, cicloalquenilo C₉, cicloalquenilo C₁₀, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;

50 R¹¹ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, alquilo C₆, alquenilo C₂, alquenilo C₃, alquenilo C₄, alquenilo C₅, alquenilo C₆, alquinilo C₂, alquinilo C₃, alquinilo C₄, alquinilo C₅ o alquinilo C₆, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con uno o dos o tres sustituyentes R¹², OR¹², NHR¹², N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R³⁶;

R¹³ es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina, 1,2,3-triazol o R^{13A};

5 R^{13A} es cicloalcano C₄, cicloalcano C₅, cicloalcano C₆, cicloalqueno C₄, cicloalqueno C₅ o cicloalqueno C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;

10 R¹⁴ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;

15 R¹⁵ es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalquenilo C₄, cicloalquenilo C₅ o cicloalquenilo C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;

R¹⁶ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, alquilo C₆, alquenilo C₂, alquenilo C₃, alquenilo C₄, alquenilo C₅, alquenilo C₆, alquinilo C₃, alquinilo C₄, alquinilo C₅ o alquinilo C₆;

R¹⁷ es R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ o R²¹;

20 R¹⁸ es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;

R¹⁹ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;

25 R²⁰ es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalquilo C₇, cicloalquilo C₈, cicloalquilo C₉, cicloalquilo C₁₀, cicloalquenilo C₄, cicloalquenilo C₅, cicloalquenilo C₆, cicloalquenilo C₇, cicloalquenilo C₈, cicloalquenilo C₉, cicloalquenilo C₁₀, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;

30 R²¹ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, alquilo C₆, alquenilo C₂, alquenilo C₃, alquenilo C₄, alquenilo C₅, alquenilo C₆, alquinilo C₂, alquinilo C₃, alquinilo C₄, alquinilo C₅ o alquinilo C₆, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con uno o dos o tres sustituyentes R²², OR²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R²² es R²³, R²⁴ o R²⁵;

35 R²³ es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;

40 R²⁴ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;

R²⁵ es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalquenilo C₄, cicloalquenilo C₅ o cicloalquenilo C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;

45 Z¹ es R²⁶ o R²⁷, cada uno de los cuales se sustituye con R²⁸, R²⁹ o R³⁰, cada uno de los cuales se sustituye con F, Cl, Br, I, CH₂R³⁷, CH(R³¹)(R³⁷), C(R³¹)(R^{31A})(R³⁷), C(O)R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, NHR³⁷ o N(R³²)R³⁷;

R²⁶ es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;

50 R²⁷ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;

- R²⁸ es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;
- 5 R²⁹ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;
- 10 R³⁰ es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalquilo C₇, cicloalquilo C₈, cicloalquilo C₉, cicloalquilo C₁₀, cicloalquilo C₁₁, cicloalquilo C₁₂, cicloalquilo C₁₃, cicloalquilo C₁₄, cicloalquenilo C₄, cicloalquenilo C₅, cicloalquenilo C₆, cicloalquenilo C₇, cicloalquenilo C₈, cicloalquenilo C₉ o cicloalquenilo C₁₀, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;
- R³¹ y R^{31A} son independientemente F, Cl, Br, alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ o alquilo C₆ o se toman conjuntamente y son espiroalquilo C₂, espiroalquilo C₃, espiroalquilo C₄ o espiroalquilo C₅;
- R³² es R³³, C(O)R³³ o C(O)OR³³;
- 15 R³³ es R³⁴ o R³⁵;
- R³⁴ es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;
- R³⁵ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ o alquilo C₆, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con R³⁶;
- 20 R³⁶ es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;
- R³⁷ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰, cada uno de los cuales se sustituye con F, Cl, Br, I, R⁴¹, OR⁴¹, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹ o SO₂R⁴¹;
- 25 R³⁸ es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;
- R³⁹ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;
- 30 R⁴⁰ es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalquilo C₇, cicloalquenilo C₅, cicloalquenilo C₄, C₅-cicloalquenilo, cicloalquenilo C₆, cicloalquenilo C₇ o cicloalquenilo C₈, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;
- R⁴¹ es R⁴², R⁴³, R⁴⁴ o R⁴⁵;
- 35 R⁴² es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina, 1,2,3-triazol o R^{42A};
- 40 R^{42A} es cicloalcano C₄, cicloalcano C₅, cicloalcano C₆, cicloalqueno C₄, cicloalqueno C₅ o cicloalqueno C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;
- R⁴³ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;
- 45 R⁴⁴ es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalquenilo C₄, cicloalquenilo C₅ o cicloalquenilo C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N, y cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;
- 50

ES 2 697 403 T3

R⁴⁵ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, alquilo C₆, alqueniilo C₂, alqueniilo C₃, alqueniilo C₄, alqueniilo C₅, alqueniilo C₆, alquinilo C₂, alquinilo C₃, alquinilo C₄, alquinilo C₅ o alquinilo C₆, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con uno o dos sustituyentes R⁴⁶, OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NRR⁴⁶, C(O)N(R¹⁶)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

5 R⁴⁶ es R⁴⁷, R⁴⁸ o R⁴⁹;

R⁴⁷ es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;

10 R⁴⁸ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;

R⁴⁹ es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalqueniilo C₄, cicloalqueniilo C₅ o cicloalqueniilo C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;

15 en la que los restos representados por B¹ y Y¹ juntos se sustituyen con alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ o alquilo C₆, cada uno de los cuales se sustituye con uno o dos sustituyentes SR⁵⁵ o N(R⁵⁵)₂ independientemente seleccionados, en la que R⁵⁵ es fenilo, alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ o alquilo C₆ independientemente seleccionado,

20 los restos representados por R², R³ y R⁴ no se sustituyen o se sustituyen con uno o dos sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, SR⁵⁰, SO₂R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰ u OCF₃ independientemente seleccionados, en la que R⁵⁰ es fenilo, alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ o alquilo C₆;

25 los restos representados por R⁸, R⁹ y R¹⁰ no se sustituyen o se sustituyen con uno o dos sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, C(O)NHSO₂R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, C(O)OH, C(O)NHO, OH, NH₂, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados, en la que R⁵⁰ es fenilo, tetrazolilo o R⁵⁴, en la que R⁵⁴ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ o alquilo C₆, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con fenilo;

los restos representados por R²⁶ y R²⁷ no se sustituyen o se sustituyen adicionalmente con uno o dos sustituyentes F, Br, Cl o I independientemente seleccionados;

30 los restos representados por R²⁸, R²⁹ y R³⁰ no se sustituyen o se sustituyen adicionalmente con OR⁵⁴, en la que R⁵⁴ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ o alquilo C₆, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con R⁵⁶, en la que R⁵⁶ es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅ o cicloalquilo C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sustituidos con O o NH independientemente seleccionados y un resto CH sin sustituir o sustituido con N;

35 los restos representados por R³⁸, R³⁹ y R⁴⁰ no se sustituyen o se sustituyen con uno o dos sustituyentes R⁵⁴, F, Br, Cl o I independientemente seleccionados, en la que R⁵⁴ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ o alquilo C₆; y

40 los restos representados por R⁴², R⁴³, R⁴⁴ y R⁴⁵ no se sustituyen o se sustituyen con uno o dos sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, SR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, SO₂R⁵⁰, CN, CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados, en la que R⁵⁰ es fenilo o R⁵⁴, en la que R⁵⁴ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ o alquilo C₆, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con N(R⁵⁵)₂ o R⁵⁶, en la que R⁵⁵ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ o alquilo C₆ y R⁵⁶ es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅ o cicloalquilo C₆, cada uno de los cuales tiene un resto CH₂ sin sustituir o sustituido con O, C(O), S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables, profármacos o sales de sus profármacos, en la que A¹ es C(A²);

45 A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A};

B¹ es R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NHC(O)R¹, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NHSO₂NHR¹ o N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹;

D¹ es H, F, Cl o CF₃;

E¹ es H, F o Cl;

50 Y¹ es H, CN, NO₂, C(O)OH, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, NH₂, C(O)NH₂ o

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

R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;

R^{1A} es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, alquilo C₆;

R² es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;

5 R³ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno;

10 R⁴ es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalqueno C₄, cicloalqueno C₅ o cicloalqueno C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;

15 R⁵ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, alquilo C₆, alqueno C₂, alqueno C₃, alqueno C₄, alqueno C₅, alqueno C₆, alquinilo C₃, alquinilo C₄, alquinilo C₅ o alquinilo C₆, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con uno o dos o tres sustituyentes R⁶, R⁷, OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, NHC(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, SO₂N(R⁷)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R⁶ es espiroalquilo C₂, espiroalquilo C₃, espiroalquilo C₄ o espiroalquilo C₅, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;

R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;

20 R⁸ es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina, 1, 2, 3-triazol o R^{8A};

25 R^{9A} es cicloalcano C₄, cicloalcano C₅, cicloalcano C₆, cicloalqueno C₄, cicloalqueno C₅ o cicloalqueno C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;

R⁹ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno;

30 R¹⁰ es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalquilo C₇, cicloalquilo C₈, cicloalquilo C₉, cicloalquilo C₁₀, cicloalqueno C₄, cicloalqueno C₅, cicloalqueno C₆, cicloalqueno C₇, cicloalqueno C₈, cicloalqueno C₉, cicloalqueno C₁₀, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;

35 R¹¹ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, alquilo C₆, alqueno C₂, alqueno C₃, alqueno C₄, alqueno C₅, alqueno C₆, alquinilo C₂, alquinilo C₃, alquinilo C₄, alquinilo C₅ o alquinilo C₆, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con uno o dos o tres sustituyentes R¹², OR¹², NHR¹², N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;

40 R¹³ es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina, 1,2,3-triazol o R^{13A};

R^{13A} es cicloalcano C₄, cicloalcano C₅, cicloalcano C₆, cicloalqueno C₄, cicloalqueno C₅ o cicloalqueno C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;

45 R¹⁴ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno;

50 R¹⁵ es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalqueno C₄, cicloalqueno C₅ o cicloalqueno C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;

- R¹⁶ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, alquilo C₆, alqueno C₂, alqueno C₃, alqueno C₄, alqueno C₅, alqueno C₆, alquino C₃, alquino C₄, alquino C₅ o alquino C₆;
- Z¹ es R²⁶ o R²⁷, cada uno de los cuales se sustituye con R²⁸, R²⁹ o R³⁰, cada uno de los cuales se sustituye con Cl, Br, CH₂R³⁷, C(R³¹)(R^{31A})(R³⁷), C(O)R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷ o NHR³⁷;
- 5 R²⁶ es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;
- R²⁷ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno;
- 10 R²⁸ es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;
- R²⁹ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno;
- 15 R³⁰ es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalquilo C₇, cicloalquilo C₈, cicloalquilo C₉, cicloalquilo C₁₀, cicloalquilo C₁₁, cicloalquilo C₁₂, cicloalquilo C₁₃, cicloalquilo C₁₄, cicloalqueno C₄, cicloalqueno C₅, cicloalqueno C₆, cicloalqueno C₇, cicloalqueno C₉ o cicloalqueno C₁₀, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;
- 20 R³¹ y R^{31A} son independientemente F, Cl, Br, alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ o alquilo C₆ o se toman conjuntamente y son espiroalquilo C₂, espiroalquilo C₃, espiroalquilo C₄ o espiroalquilo C₅;
- R³⁷ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰, cada uno de los cuales se sustituye con F, Cl, Br, I, R⁴¹, OR⁴¹, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹ o SO₂R⁴¹;
- 25 R³⁶ es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;
- R³⁹ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno;
- 30 R⁴⁰ es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalquilo C₇, cicloalquilo C₈, cicloalqueno C₄, cicloalqueno C₅, cicloalqueno C₆, cicloalqueno C₇ o cicloalqueno C₈, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;
- R⁴¹ es R⁴², R⁴³, R⁴⁴ o R⁴⁵;
- 35 R⁴² es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina, 1,2,3-triazol o R^{42A};
- R^{42A} es cicloalcano C₄, cicloalcano C₅, cicloalcano C₆, cicloalqueno C₄, cicloalqueno C₅ o cicloalqueno C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;
- 40 R⁴³ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno;
- R⁴⁴ es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalqueno C₄, cicloalqueno C₅ o cicloalqueno C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N, y cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;
- 45 R⁴⁵ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, alquilo C₆, alqueno C₂, alqueno C₃, alqueno C₄, alqueno C₅, alqueno C₆, alquino C₂, alquino C₃, alquino C₄, alquino C₅ o alquino C₆, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con uno o dos sustituyentes R⁴⁶, OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;
- 50

R⁴⁶ es R⁴⁷, R⁴⁸ o R⁴⁹;

R⁴⁷ es fenilo que no se condensa o se condensa con benceno, furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina o 1,2,3-triazol;

5 R⁴⁸ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo, cada uno de los cuales no se condensa o se condensa con benceno;

R⁴⁹ es cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalquenilo C₄, cicloalquenilo C₅ o cicloalquenilo C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N;

10 en la que los restos representados por B¹ y Y¹ juntos se sustituyen con alquilo C₂, alquilo C₃ o alquilo C₄, cada uno de los cuales se sustituye con uno o dos sustituyentes SR⁵⁵ o N(R⁵⁵)₂ independientemente seleccionados, en la que R⁵⁵ se selecciona independientemente fenilo o alquilo C₁;

15 los restos representados por R², R³ y R⁴ no se sustituyen o se sustituyen con uno o dos sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, SR⁵⁰, SO₂R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰ u OCF₃ independientemente seleccionados, en la que R⁵⁰ es fenilo, alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃ o alquilo C₄;

los restos representados por R⁸, R⁹ y R¹⁰ no se sustituyen o se sustituyen con uno o dos sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, C(O)NHSO₂R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, C(O)OH, C(O)NHOH, OH, NH₂, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados, en la que R⁵⁰ es fenilo, tetrazolilo o R⁵⁴, en la que R⁵⁴ es alquilo C₁, alquilo C₂ o alquilo C₃, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con fenilo;

20 los restos representados por R²⁶ y R²⁷ no se sustituyen o se sustituyen adicionalmente con uno o dos sustituyentes F, Br, Cl o I independientemente seleccionados;

25 los restos representados por R²⁸, R²⁹ y R³⁰ no se sustituyen o se sustituyen adicionalmente con OR⁵⁴, en la que R⁵⁴ es alquilo C₁ o alquilo C₂, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con N(R⁵⁵)₂ o R⁵⁶, en la que R⁵⁵ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ o alquilo C₆, y R⁵⁶ es cicloalquilo C₅ o cicloalquilo C₆, cada uno de los cuales tiene uno o dos restos CH₂ sustituidos con O o NH independientemente seleccionados y un resto CH sin sustituir o sustituido con N;

los restos representados por R³⁸, R³⁹ y R⁴⁰ no se sustituyen o se sustituyen con uno o dos sustituyentes alquilo C₁, F, Br, Cl o I independientemente seleccionados;

y

30 los restos representados por R⁴², R⁴³, R⁴⁴ y R⁴⁵ no se sustituyen o se sustituyen con uno o dos sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, SR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, SO₂R⁵⁰, CN, CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados, en la que R⁵⁰ es fenilo o R⁵⁴, en la que R⁵⁴ es alquilo C₁, alquilo C₂ o alquilo C₃, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con N(alquilo C₁)₂ o cicloalquilo C₆ que tiene un resto CH₂ sustituido con O y un resto CH sustituido con N.

35 Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables, profármacos o sales de sus profármacos, en la que A¹ es C(A²);

A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OCH₃;

B¹ es R¹, OR¹, NHR¹, N(R¹)₂ o NR¹C(O)N(R¹)₂;

D¹ es H, F, Cl o CF₃;

E¹ es H, F o Cl;

40 Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂, C(O)NH₂, o

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

R¹ es fenilo, pirrolilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo o R⁵;

45 R⁵ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ o alquilo C₆, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con uno o dos o tres sustituyentes espiroalquilo C₄, espiroalquilo C₅, R⁷, OR⁷, SR⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, NHC(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, OH, C(O)OH o NH₂ independientemente seleccionados;

R⁷ es fenilo, furanilo, imidazolilo, piridinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzotiazol, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, azetidino, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo,

tiomorfolinilsulfona-7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 4,5-dihidro-1H-imidazolil-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo o R¹¹;

5 R¹¹ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃ o alquilo C₄, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con uno o dos o tres sustituyentes R¹², OR¹², N(R¹²)₂, C(O)N(R¹²)₂, OH, C(O)OH, NH₂, CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R¹² es 1,3-benzodioxolilo, piridinilo, morfolinilo o alquilo C₁;

Z¹ es fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales se sustituye con ciclohexenilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo u octahidropirrolol[3,4-c]pirrolilo, cada uno de los cuales se sustituye con CH₂R³⁷, C(espiroalquil C₂)(R³⁷) o C(O)R³⁷;

10 R³⁷ es fenilo, naftilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo o 3,6-dihidro-2H-piranilo, cada uno de los cuales se sustituye con F, Cl, Br, I, R⁴¹, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)OR⁴¹ o SR⁴¹;

R⁴¹ es fenilo, naftilo, ciclohexilo, morfolinilo, piperidinilo, tienilo, piridinilo, quinolinilo, benzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, isoindolinilo, 1,3-oxazolidin-2-onilo o R⁴⁵;

R⁴⁵ es alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃ o alquilo C₄, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con fenilo;

15 en la que los restos representados por B¹ y Y¹ juntos se sustituyen con alquilo C₂, alquilo C₃ o alquilo C₄, cada uno de los cuales se sustituye con uno o dos sustituyentes SR⁵⁵ o N(R⁵⁵)₂ independientemente seleccionados, en la que R⁵⁵ se selecciona independientemente fenilo o alquilo C₁;

20 los restos representados por R¹ no se sustituyen o se sustituyen con uno o dos sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, SR⁵⁰, SO₂R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰ u OCF₃ independientemente seleccionados, en la que R⁵⁰ es fenilo, alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃ o alquilo C₄;

los restos representados por R⁷ no se sustituyen o se sustituyen con uno o dos sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, C(O)NHSO₂R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, C(O)OH, C(O)NHOH, OH, NH₂, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados, en la que R⁵⁰ es fenilo, tetrazolilo o R⁵⁴, en la que R⁵⁴ es alquilo C₁, alquilo C₂ o alquilo C₃, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con fenilo;

25 los restos fenilo y piridinilo de Z¹ no se sustituyen o se sustituyen adicionalmente con uno o dos sustituyentes F, Br, Cl o I independientemente seleccionados;

los restos ciclohexenilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo y octahidropirrolol[3,4-c]pirrolilo de Z¹ no se sustituyen o se sustituyen adicionalmente con OR⁵⁴, en la que R⁵⁴ es alquilo C₁ o alquilo C₂, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con N(alquilo C₁)₂, morfolinilo, piperidinilo o piperidinilo;

30 los restos representados por R³⁷ no se sustituyen o se sustituyen con uno o dos sustituyentes alquilo C₁, F, Br, Cl o I independientemente seleccionados;

y

35 los restos representados por R⁴¹ no se sustituyen o se sustituyen con uno o dos sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, SR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, SO₂R⁵⁰, CN, CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados, en la que R⁵⁰ es fenilo o R⁵⁴, en la que R⁵⁴ es alquilo C₁, alquilo C₂ o alquilo C₃, cada uno de los cuales no se sustituye o se sustituye con N(alquilo C₁)₂ o morfolinilo.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoro-etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetiletoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, 1-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)-propilamino, 1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-

((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-
 ((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-
 (1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino,
 5 (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-(etoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, (1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃;
 E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(4-(2-(1,3-benzodioxol-5-
 il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(benzofuran-2-ilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-
 bromociclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-bromociclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-
 10 il)fenilcarbonilo, 4-(2-(4-bromofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-
 ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-
 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohex-
 1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-
 ((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-
 15 piran-3-il)metil)-piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)-1,2,3,6-
 tetrahidropiridin-4-il)fenilmetilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)naft-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-
 clorofenil)piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(4-clorofenil)piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo,
 4-(4-((4-(4-clorofenil)piridin-5-il)metil)-piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilcarbonil)piperazin-1-
 20 il)fenilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilcicloprop-1-il)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-
 clorofenil)fenilmetil)ciclohex-1-en-1-il)fenilcarbonilo.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en
 la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-2-(dietilamino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-
 25 (diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-
 ((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-(dimetilamino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamina, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-
 30 (dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino,
 (1R)-3-(dimetilamino)-1-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-
 imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetiletoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, 1-(1,1-
 dimetiletoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-
 35 dimetil-2-(fenilsulfanil)etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-
 dimetil-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino,
 (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-
 40 ((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-
 (1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino,
 (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-(etoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, (1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃;
 45 E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(5-(2-(4-
 clorofenil)fenilmetil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-
 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-
 piperazin-1-il)-3,5-difluorofenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-2-fluorofenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-
 clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorofenilcarbonilo, 2-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)piridin-5-
 50 ilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperidin-4-il)fenilcarbonilo, 5-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-piperazin-1-
 il)piridin-2-ilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(ciclohex-1-
 ilamino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(ciclohex-1-ilfenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3-
 cianofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2,4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-
 (3,4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2,4-difluorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo,
 55 4-(2-(1,3-dihidro-2H-isindol-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)fenilmetil)piperazin-1-
 il)fenilcarbonilo o 4-(4-(3-(dimetilamino)fenil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en
 la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-2-(dietilamino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-
 60 (diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-
 ((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-

((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-(dimetilamino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-
 (dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino,
 (1R)-3-(dimetilamino)-1-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-
 5 imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetiletoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)-pentilamino, 1-(1,1-
 dimetiletoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-
 dimetil-2-(fenilsulfanil)etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-
 10 dimetil-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino,
 (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-
 ((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-
 (1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino,
 15 (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-(etoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, (1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃;
 E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(2-(4-
 (dimetilamino)fenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)fenilmetil)piperazin-1-
 20 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(5,5-dimetil-2-oxo-
 1,3-oxazolidin-3-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)ciclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-
 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)-3-fluorofenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-
 fluorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-
 (2-(isopropilamino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(isopropilsulfanil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-
 25 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metoxifenil)ciclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3-
 metoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-
 ((2-(4-metoxifenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-metoxi-4-(2-(piridin-3-il)fenilmetil)piperidin-1-
 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2-metil-4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2-
 30 metilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(metilsulfonil)fenil)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-
 (4-metilsulfonil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-metilsulfonil)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-
 il)fenilcarbonilo.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en
 la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-2-(dietilamino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-
 35 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-
 (diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-
 ((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-(dimetilamino)-1-
 40 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-
 (dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino,
 (1R)-3-(dimetilamino)-1-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-
 imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-
 45 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetiletoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)-pentilamino, 1-(1,1-
 dimetiletoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-
 dimetil-2-(fenilsulfanil)etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-
 dimetil-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino,
 (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-
 50 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-
 ((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-
 (1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino,
 (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-(etoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, (1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-
 55 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃;
 E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(4-(2-(5-metil-2-
 (2-
 60 (morfolin-1-il)etoxi)-fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanil)fenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo,
 4-(4-(2-(4-metilsulfanil)fenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanil)fenil)piridin-3-
 il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(2-
 (morfolin-1-il)etoxi)-fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(morfolin-1-il)fenilmetil)piperazin-1-
 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(naft-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(naft-2-il)fenilmetil)piperazin-1-
 il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-fenoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-2-
 65 il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-
 ((fenilmetil)amino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi))piperidin-1-
 il)fenilcarbonilo, 4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(morfolin-1-

il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(fenil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamina, (1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetiletoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, 1-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-(etoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, (1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃; E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(piperidin-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(pirid-3-il)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(quinolin-3-il)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(quinolin-8-il)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(tien-2-il)fenilmetil)-4-metoxipiperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(tien-2-il)fenilmetil)-piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-trifluorometoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-trifluorometilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetiletoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, 1-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-(etoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, (1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃; E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(4-(2-(1,3-benzodioxol-5-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(benzofuran-2-il)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-bromociclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-bromociclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(4-bromofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-

il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((4-(4-clorofenil)-5, 6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilmetilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)naft-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(4-clorofenil)piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((4-(4-clorofenil)piridin-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilcicloprop-1-il)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)ciclohex-1-en-1-il)fenilcarbonilo.

10 Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetiletoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, 1-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamina, (1R)-3-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-(etoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, (1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃; E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(5-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-3,5-difluorofenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-2-fluorofenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorofenilcarbonilo, 2-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)piridin-5-ilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperidin-4-il)fenilcarbonilo, 5-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-ilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-1,1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(ciclohex-1-ilamino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-ciclohex-1-ilfenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3-cianofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2,4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3,4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2,4-difluorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonilamino)fenil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(3-(dimetilamino)fenil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetiletoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, 1-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-

((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-
 ((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-
 (1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino,
 5 (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-(etoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, (1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃;
 E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(2-(4-
 (dimetilamino)fenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)fenilmetil)piperazin-1-
 10 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(5,5-dimetil-2-oxo-
 1,3-oxazolidin-3-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)ciclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-
 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)-3-fluorofenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-
 fluorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-
 (2-(isopropilamino)fenilmetil)-piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(isopropilsulfanil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-
 15 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metoxifenil)ciclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3-
 metoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-
 ((2-(4-metoxifenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-metoxi-4-(2-(piridin-3-il)fenilmetil)piperidin-1-
 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2-metil-4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2-
 metilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(metilsulfonil)-fenil)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-
 20 (2-(4-metilsulfonilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-
 il)fenilcarbonilo.

Todavía otro aspecto de la realización se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-2-
 (dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-
 difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-
 25 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-
 (dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-
 (dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-
 (dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-
 30 ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-
 ((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamina, (1R)-
 3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-
 imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetiletoxi)carbonilamino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)pentilamino, 1-(1,1-dimetiletotoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-
 35 dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-
 3-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-
 dimetil-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino,
 (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-
 40 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-
 ((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-
 (1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino,
 (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-(etoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, (1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-
 45 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃;
 E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(4-(2-(5-metiltien-2-
 il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo,
 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)piridin-3-
 il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-
 50 (morfolin-1-il)etoxi)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(morfolin-1-il)fenilmetil)piperazin-1-
 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(naft-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(naft-2-il)fenilmetil)piperazin-1-
 il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-fenoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-2-
 il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-
 ((fenilmetil)amino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi))piperidin-1-
 il)fenilcarbonilo, 4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(morfolin-1-
 55 il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-
 (fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(fenil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-
 (fenil)fenilmetil)-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-2-(dietilamino)-1-
 60 ((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-
 (diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-
 ((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-

((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-(dimetilamino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-
 (dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino,
 5 (1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-
 imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetiletoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, 1-(1,1-
 dimetiletoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-
 dimetil-2-(fenilsulfanil)etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-
 10 dimetil-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino,
 (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-
 ((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)-propilamino, 1,1-dimetil-2-(tion-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-
 (1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino,
 15 (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-(etoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, (1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃;
 E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(pirrolidin-
 20 1-il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-
 pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(piperidin-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-
 (pirid-3-il)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(quinolin-3-ilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-
 (4-(2-(quinolin-8-ilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(tien-2-il)fenilmetil)-4-metoxipiperazin-1-
 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(tien-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-
 25 trifluorometoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-trifluorometilfenil)fenilmetil)piperazin-1-
 il)fenilcarbonilo.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en
 la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-3-(4-(hidroxiaminocarbonil)piperidin-
 1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-
 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-
 30 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, isopropilamino, (1R)-3-(isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(1H-
 imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)-propilamino, (4-
 metoxiciclohex-1-il)metil)amino, (1R)-3-(4-(metoxiimino)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)-propilamino, (1R)-3-(N-
 metil-N-carboximetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (metil)(ciclohexil)amino, (metil)(ciclohexilmetil)amino,
 (1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(N-metil-N-
 35 (dimetilcarbonilmetil))-1-((fenilaulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(1,1-dimetiletil)amino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(1,2-difenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-
 ((difenilmetil)amino)carbonil)-N-metilamino, (2-metilfuran-3-il)sulfanil)(1,1-espirobutil)etilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(2-
 hidroxietil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-isopropilamino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(4-metoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, 1-metil-4-
 40 (fenilsulfanil)pirrolidin-3-ilamino, (N-metil-N-(4-metilfenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(2-
 metilfenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-
 metilpiperidin-4-iloxi, (N-metil-N-((S)-1-feniletil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(4-metilpiperazin-
 4-il))amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(morfolin-1-il))amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-
 fenil-2-(N,N-dimetilamino)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-1-metil-2-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1S)-1-metil-2-
 45 ((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-(metil(piridin-4-
 il)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((metilsulfonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(4-
 (metilsulfonilaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)-propilamino, 2-((4-metil-1,3-tiazol-2-
 il)sulfanil)etilamino, (N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(morfolin-4-ilamino)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2-(morfolin-4-il)etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-
 50 (morfolin-4-il)-3-oxo-1-((2-tienilsulfanil)metil)-propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((1,3-tiazol-2-
 ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(metoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-
 il)-1-(((4-(metil)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfonil)metil)propilamino, (1R)-3-
 (morfolin-4-il)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃; E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H,
 55 CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(4-(2-(1,3-benzodioxol-5-il)fenilmetil)piperazin-1-
 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(benzofuran-2-ilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-bromociclohex-1-en-1-
 ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-bromociclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(4-
 bromofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-
 60 il)fenilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-
 clorofenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-
 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((4-clorofenil)-5,6-
 dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-
 1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilmetilo,
 4-(4-(2-(4-clorofenil)naft-3-ilmetil)piperazin-1-il)-fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)piridin-3-ilmetil)piperazin-1-
 65 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(4-clorofenil)piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((4-clorofenil)piridin-5-

il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilcicloprop-1-il)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)ciclohex-1-en-1-il)fenilcarbonilo.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-3-(4-(hidroxiaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, isopropilamino, (1R)-3-(isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (4-metoxiciclohex-1-il)metil)amino, (1R)-3-(4-(metoxiimino)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-carboximetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (metil)(ciclohexil)amino, (metil)(ciclohexilmetil)amino, (1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(N-metil-N-(dimetilcarbonilmetil))-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(1,1-dimetil)etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(1,2-difenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-((difenilmetil)amino)carbonil)-N-metilamino, (2-metilfuran-3-il)sulfanil)-(1,1-espirobutil)etilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(2-hidroxietil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (2R)-3-(N-metil-N-isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(4-metoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, 1-metil-4-(fenilsulfanil)pirrolidin-3-ilamino, (N-metil-N-(4-metilfenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(2-metilfenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-metilpiperidin-4-iloxi, (N-metil-N-((S)-1-feniletil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(4-metilpiperazin-4-il))amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(morfolin-1-il))amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(N,N-dimetilamino))amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-1-metil-2-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1S)-1-metil-2-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-(metil(piridin-4-il)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-(metilsulfonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(4-(metilsulfonilaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamina, 2-((4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etilamino, (N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(morfolin-4-ilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2-(morfolin-4-il)etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-((2-tienilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((1,3-tiazol-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(metoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((4-(metil)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfonil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃; E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(5-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrolo-1-2(1H)-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-3,5-difluorofenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-2-fluorofenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)piridin-5-ilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperidin-4-il)fenilcarbonilo, 5-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-ilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(ciclohex-1-ilamino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonil)-4-(4-(2-ciclohex-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3-cianofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3,4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2,4-difluorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(1,1-dimetiletotoxicarbonilamino)fenil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(3-(dimetilamino)fenil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-3-(4-(hidroxiaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, isopropilamino, (1R)-3-(isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (4-metoxiciclohex-1-il)metil)amino, (1R)-3-(4-(metoxiimino)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-carboximetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (metil)(ciclohexil)amino, (metil)(ciclohexilmetil)amino, (1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(N-metil-N-(dimetilcarbonilmetil))-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(1,1-dimetil)etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(1,2-difenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-((difenilmetil)amino)carbonil)-N-metilamino, (2-metilfuran-3-il)sulfanil)-(1,1-espirobutil)etilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(2-hidroxietil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(4-metoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, 1-metil-4-(fenilsulfanil)pirrolidin-3-ilamino, (N-metil-N-(4-metilfenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(2-metilfenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-metilpiperidin-4-iloxi, (N-metil-N-((S)-1-feniletil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(4-metilpiperazin-4-il))amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(morfolin-1-il))amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(N,N-dimetilamino))amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-1-metil-2-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1S)-1-metil-2-

((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-(metil(piridin-4-il)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((metilsulfonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(4-(metilsulfonilaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 2-((4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etilamino, (N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(morfolin-4-ilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2-(morfolin-4-il)etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-((2-tienilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((1,3-tiazol-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(metoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(metil)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfonil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃; E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenilmetil)-piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)ciclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)-3-fluorofenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(isopropilamino)fenilmetil)-piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(isopropilsulfanil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metoxifenil)ciclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3-metoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(4-metoxifenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-metoxi-4-(2-(piridin-3-il)fenilmetil)piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2-metil-4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2-metilfenil)fenilmetil)-piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfonil)-fenil)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfonilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-((2-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-3-(4-(hidroxiaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, isopropilamino, (1R)-3-(isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (4-metoxiciclohex-1-il)metil)amino, (1R)-3-(4-(metoxiimino)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-carboximetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (metil)(ciclohexil)amino, (metil)(ciclohexilmetil)amino, (1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(N-metil-N-dimetilcarbonilmetil)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(1,1-dimetiletil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(1,2-difenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-((difenilmetil)amino)carbonil)-N-metilamino, (2-metilfuran-3-il)sulfanil)-(1,1-espirobutil)etilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(2-hidroxi)etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(4-metoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, 1-metil-4-(fenilsulfanil)pirrolidin-3-ilamino, (N-metil-N-(4-metilfenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(2-metilfenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-metilpiperidin-4-iloxi, (N-metil-N-((S)-1-feniletil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(4-metilpiperazin-4-il)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(morfolin-1-il)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(N,N-dimetilamino))amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-1-metil-2-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1S)-1-metil-2-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-(metil(piridin-4-il)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((metilsulfonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(4-(metilsulfonilaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 2-((4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etilamino, (N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(morfolin-4-ilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2-(morfolin-4-il)etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-((2-tienilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((1,3-tiazol-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(metoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(metil)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfonil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃; E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(4-(2-(5-metil-tien-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(4-metilsulfanilfenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(morfolin-1-il)etoxi)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(morfolin-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(naft-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(naft-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-fenoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-((fenilmetil)amino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-((2-(fenil)fenilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(morfolin-1-il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(fenil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-3-(4-(hidroxiaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, isopropilamino, (1R)-3-(isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (4-metoxiciclohex-1-il)metil)amino, (1R)-3-(4-(metoxiimino)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-carboximetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (metil)(ciclohexil)amino, (metil)(ciclohexilmetil)amino, (1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(N-metil-N-dimetilcarbonilmetil)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(1,1-dimetiletíl)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(1,2-difenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-((difenilmetil)amino)carbonil)-N-metilamino, (2-metilfuran-3-il)sulfanil)-(1,1-espirobutil)etilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(2-hidroxietyl)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(4-metoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, 1-metil-4-(fenilsulfanil)pirrolidin-3-ilamino, (N-metil-N-(4-metilfenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(2-metilfenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-metilpiperidin-4-iloxi, (N-metil-N-((S)-1-feniletíl)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(4-metilpiperazin-4-il)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(morfolin-1-il)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(N,N-dimetilamino)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-1-metil-2-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1S)-1-metil-2-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-(metil(piridin-4-il)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-(metilsulfonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(4-(metilsulfonilaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 2-((4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etilamino, (N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(morfolin-4-ilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2-(morfolin-4-il)etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-((2-tienilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((1,3-tiazol-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(metoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(metil)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfonil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃; E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(piperidin-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(pirid-3-il)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(quinolin-3-il)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(quinolin-8-il)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(tien-2-il)fenilmetil)-4-metoxipiperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(tien-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-trifluorometoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-trifluorometilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclobutilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfonilmetil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((pirimidin-1-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-((1,1-dimetiletíl)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(N-metil-N-(1,1-dimetiletíl)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(metilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(morfolin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(2-(morfolin-1-il)etil)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (2-fenoxietil)amino, 4-(1-(fenilmetil)piperidin-4-il)amino, 4-(1-(fenilmetil)piperidin-4-il)metilamino, (4-fenil-1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino, (1R,2S)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, (1S,2R)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, 2-(fenilsulfanil)ciclopentilamino, 2-(fenilsulfanil)etoxi, 2-(fenilsulfanil)etilamino, 2-(fenilsulfonil)etilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino, 4-(fenilsulfonil)tetrahidrofuran-3-ilamino, 4-(fenilsulfanil)tetrahidrofuran-3-ilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino, (1S)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-4-ilsulfanil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(tiomorfolin-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperazin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2-(piridin-2-il)etil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-4-ilmetil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-3-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)propilamina, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-2-ilmetil)amino)propilamino, (1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-ilmetil)etilamino, (3S,4R)-(fenilsulfanil)pirrolidin-4-ilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espirobutiletílamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espiroetilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espiropentiletílamino, piperidin-4-iloxi, (1-propilpiperidin-4-il)metilamino, piran-4-ilamino, 2-(piridin-4-ilsulfanil)etilamino, 2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, 1,1-espirobutil-2-(fenilsulfanil)etilo, 2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino,

sulfanilpiran-4-ilamino, (1R)-3-(2-(2H-tetrazol-3-il)pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(3-(2H-tetrazol-3-il)azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino o 2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃; E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(4-(2-(1,3-benzodioxol-5-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(benzofuran-2-ilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-bromociclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-bromociclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(4-bromofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilmetilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)naft-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(4-clorofenil)piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(4-(4-clorofenil)piridin-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilcicloprop-1-il)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)ciclohex-1-en-1-il)fenilcarbonilo.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclobutilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(N-metil-N-(1,1-dimetiletil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(metilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(morfolin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(2-(morfolin-1-il)etil)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (2-fenoxietil)amino, 4-(1-(fenilmetil)piperidin-4-il)amino, 4-(1-(fenilmetil)piperidin-4-il)metilamino, (4-fenil-1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino, (1R,2S)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, (1S,2R)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, 2-(fenilsulfanil)ciclopentilamino, 2-(fenilsulfanil)etoxi, 2-(fenilsulfanil)etilamino, 2-(fenilsulfanil)etilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(morfolín-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino, 4-(fenilsulfanil)tetrahidrofuran-3-ilamino, 4-(fenilsulfanil)tetrahidrofuran-3-ilamino, (1R)-1-(fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino, (1S)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-4-ilsulfanil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(tiomorfolin-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperazin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2-(piridin-2-il)etil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-4-ilmetil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-3-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-2-ilmetil)amino)propilamino, (1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-ilmetil)etilamino, (3S,4R)-(fenilsulfanil)pirrolidin-4-ilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espirobutil-etilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espiroetil-etilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espiropentil-etilamino, piperidin-4-iloxi, (1-propilpiperidin-4-il)metilamino, piran-4-ilamino, 2-(piridin-4-ilsulfanil)etilamino, 2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, 1,1-espirobutil-2-(fenilsulfanil)etilo, 2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, sulfanilpiran-4-ilamino, (1R)-3-(2-(2H-tetrazol-3-il)pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(3-(2H-tetrazol-3-il)azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino o 2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃; E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(5-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-piperazin-1-il)-3,5-difluorofenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-2-fluorofenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorofenilcarbonilo, 2-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)piridin-5-ilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperidin-4-il)fenilcarbonilo, 5-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-ilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(ciclohex-1-ilamino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(ciclohex-1-ilfenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3-cianofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2,4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3,4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2,4-difluorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonilamino)fenil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(3-(dimetilamino)fenil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclobutilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(N-metil-N-(1,1-dimetiletil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(metilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(morfolin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(2-(morfolin-1-il)etil)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (2-fenoxietil)amino, 4-(1-(fenilmetil)piperidin-4-il)amino, 4-(1-(fenilmetil)piperidin-4-il)metilamino, (4-fenil-1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino, (1R,2S)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, (1S,2R)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, 2-(fenilsulfanil)ciclopentilamino, 2-(fenilsulfanil)etoxi, 2-(fenilsulfanil)etilamino, 2-(fenilsulfanil)etilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(morfolín-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino, 4-(fenilsulfanil)tetrahidrofuran-3-ilamino, 4-(fenilsulfanil)tetrahidrofuran-3-ilamino, (1R)-1-(fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino, (1S)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-4-ilsulfanil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(tiomorfolin-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperazin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2-(piridin-2-il)etil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-4-ilmetil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-3-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-2-ilmetil)amino)propilamino, (1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-ilmetil)etilamino, (3S,4R)-(fenilsulfanil)pirrolidin-4-ilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espirobutil-etilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espiroetil-etilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espiropentil-etilamino, piperidin-4-iloxi, (1-propilpiperidin-4-il)metilamino, piran-4-ilamino, 2-(piridin-4-ilsulfanil)etilamino, 2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, 1,1-espirobutil-2-(fenilsulfanil)etilo, 2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, sulfanilpiran-4-ilamino, (1R)-3-(2-(2H-tetrazol-3-il)pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(3-(2H-tetrazol-3-il)azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino o 2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃; E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(5-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-piperazin-1-il)-3,5-difluorofenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-2-fluorofenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorofenilcarbonilo, 2-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)piridin-5-ilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperidin-4-il)fenilcarbonilo, 5-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-ilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(ciclohex-1-ilamino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(ciclohex-1-ilfenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3-cianofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2,4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3,4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2,4-difluorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonilamino)fenil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(3-(dimetilamino)fenil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo.

- (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfonilmetil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((pirimidin-1-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-((1,1-dimetiletil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(N-metil-N-(1,1-dimetiletil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(metilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(morfolin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(2-(morfolin-1-il)etil)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (2-fenoxietil)amino, 4-(1-(fenilmetil)piperidin-4-il)amino, 4-(1-(fenilmetil)piperidin-4-il)metilamino, (4-fenil-1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino, (1R,2S)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, (1S,2R)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, 2-(fenilsulfanil)ciclopentilamino, 2-(fenilsulfanil)etoxi, 2-(fenilsulfanil)etilamino, 2-(fenilsulfonil)etilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino, 4-(fenilsulfonil)tetrahidrofuran-3-ilamino, 4-(fenilsulfanil)tetrahidrofuran-3-ilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino, (1S)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-4-ilsulfanil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(tiomorfolin-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperazin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2-(piridin-2-il)etil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-4-ilmetil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-3-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-2-ilmetil)amino)propilamino, (1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-ilmetil)etilamino, (3S,4R)-(fenilsulfanil)pirrolidin-4-ilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espirobutiletetilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espiroetiletetilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espiropentiletetilamino, piperidin-4-iloxi, (1-propilpiperidin-4-il)metilamino, piran-4-ilamino, 2-(piridin-4-ilsulfanil)etilamino, 2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, 1,1-espirobutil-2-(fenilsulfanil)etilo, 2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, sulfanilpiran-4-ilamino, (1R)-3-(2-(2H-tetrazol-3-il)pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(3-(2H-tetrazol-3-il)azetidid-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino o 2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃; E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)ciclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)-3-fluorofenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(isopropilamino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(isopropilsulfanil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metoxifenil)ciclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3-metoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metoxifenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-metoxi-4-(2-(piridin-3-il)fenilmetil)piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2-metil-4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2-metilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(metilsulfonil)fenil)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfonil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-metilsulfonil)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo.
- 40 Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(azetidid-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclobutilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfonilmetil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((pirimidin-1-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-((1,1-aimetiletil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(N-metil-N-(1,1-dimetiletil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(metilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(morfolin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(2-(morfolin-1-il)etil)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (2-fenoxietil)amino, 4-(1-(fenilmetil)piperidin-4-il)amino, 4-(1-(fenilmetil)piperidin-4-il)metilamino, (4-fenil-1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino, (1R,2S)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, (1S,2R)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, 2-(fenilsulfanil)ciclopentilamino, 2-(fenilsulfanil)etoxi, 2-(fenilsulfanil)etilamino, 2-(fenilsulfonil)etilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino, 4-(fenilsulfonil)tetrahidrofuran-3-ilamino, 4-(fenilsulfanil)tetrahidrofuran-3-ilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)-amino)propilamino, (1S)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-4-ilsulfanil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(tiomorfolin-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperazin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2-(piridin-2-il)etil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-4-ilmetil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-3-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-2-ilmetil)amino)propilamino, (1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-ilmetil)etilamino, (3S,4R)-(fenilsulfanil)pirrolidin-4-ilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espirobutiletetilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espiroetiletetilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-

espiropentiletilamino, piperidin-4-iloxi, (1-propil-piperidin-4-il)metilamino, piran-4-ilamino, 2-(piridin-4-ilsulfanil)etilamino, 2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, 1,1-espirobutil-2-(fenilsulfanil)etilo, 2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, sulfanilpiran-4-ilamino, (1R)-3-(2-(2H-tetrazol-3-il)pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(3-(2H-tetrazol-3-il)azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino o 2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃; E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂; y Z¹ es 4-(4-(2-(5-metiltien-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(morfolin-1-il)etoxi)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(morfolin-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(naft-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(naft-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fenoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-((fenilmetil)amino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(morfolin-1-il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(fenil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo.

Todavía otro aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I), o sus sales terapéuticamente aceptables, en la que A¹ es C(A²); A² es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH₃ o C(O)NH₂; B¹ es (1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclobutilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfonilmetil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((pirimidin-1-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-((1,1-dimetiletil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(N-metil-N-(1,1-dimetiletil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(metilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(morfolin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(2-(morfolin-1-il)etil)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (2-fenoxietil)amino, 4-(1-(fenilmetil)piperidin-4-il)amino, 4-(1-(fenilmetil)piperidin-4-il)metilamino, (4-fenil-1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino, (1R,2S)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, (1S,2R)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, 2-(fenilsulfanil)ciclopentilamino, 2-(fenilsulfanil)etoxi, 2-(fenilsulfanil)etilamino, 2-(fenilsulfonil)etilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino, 4-(fenilsulfonil)tetrahidrofuran-3-ilamino, 4-(fenilsulfanil)tetrahidrofuran-3-ilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino, (1S)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-4-ilsulfanil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(tiomorfolin-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperazin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2-(piridin-2-il)etil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-4-ilmetil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-3-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-2-ilmetil)amino)propilamino, (1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-ilmetil)etilamino, (3S,4R)-(fenilsulfanil)pirrolidin-4-ilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espirobutiletilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espiroetiletilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espiropentiletilamino, piperidin-4-iloxi, (1-propilpiperidin-4-il)metilamino, piran-4-ilamino, 2-(piridin-4-ilsulfanil)etilamino, 2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, 1,1-espirobutil-2-(fenilsulfanil)etilo, 2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, sulfanilpiran-4-ilamino, (1R)-3-(2-(2H-tetrazol-3-il)pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(3-(2H-tetrazol-3-il)azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino o 2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino; D¹ es H, F, Cl o CF₃; E¹ es H, F o Cl; Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, CF₃, OCF₃, NH₂ o C(O)NH₂ y Z¹ es 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(piperidin-1-il)fenilmetil)pipexazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(pirid-3-il)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(quinolin-3-ilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(quinolin-8-ilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(tien-2-il)fenilmetil)-4-metoxipiperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(tien-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-trifluorometoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-trifluorometilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos particulares de fórmula (I) y sus sales terapéuticamente aceptables, como se cita en las reivindicaciones 1-3 adjuntas al presente documento. Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto, o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona de:

60 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,

- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-metoksi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 5 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(metilsulfanil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(4'-fenil-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzamida,
- 10 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-fenoksi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benccenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 15 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benccenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benccenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-5-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((4'-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro-4-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 30 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-(trifluorometil)benccenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benccenosulfonamida,
- 35 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(2-naftil)encil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(1-naftil)encil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((3'-ciano(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-(2-(1,3-benzodioxol-5-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(3-tienil)encil)piperazin-1-il)benzoil)benccenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(piridin-3-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)benccenosulfonamida,
- 45 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(quinolin-8-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)benccenosulfonamida,

- N-(4-(4-(2-(1-benzofuran-2-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(quinolin-3-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,
- 5 N-(4-(4-(1-(4-clorofenil)-2-naftil)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1-(4-clorofenil)-2-naftil)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 10 N-(4-(4-((1-(4-clorofenil)-2-naftil)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,
- 15 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,
- 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-(trifluorometoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,
- 20 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-(trifluorometoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-(trifluorometoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(2-tienil)bencil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,
- 25 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(5-metil-2-tienil)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((4-tfenilsulfonil)tetrahidro-3-furanil)amino)benzenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((4-(fenilsulfonil)tetrahidro-3-furanil)amino)benzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1-metil-4-(fenilsulfanil)pirrolidin-3-il)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-bromo(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-(1-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)ciclopropil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(diethylamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,

- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 5 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(ciclopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 10 4-(((1R)-3-(azetid-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propil)amino)benccenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 15 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)-1H-bencimidazol-5-sulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-sulfonamida,
- 25 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzamida,
- N-(4-(4-((4'-(dimetilamino)(1,1'-bifenil)-2-il)carbonil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 30 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(metilsulfanil)(1,1'-bifenil)-2-il)carbonil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(metilsulfanil)(1,1'-bifenil)-2-il)carbonil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-ciano-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benccenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)oxi)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(5,6-dihidro-1-(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benccenosulfonamida,
- 45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benccenosulfonamida,

- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 5 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)oxi)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 10 4-(((1R)-3-(bis(2-metoxietil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(bis(2-metoxietil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-5-amino-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-4-il)metil)-1-piperazinil)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 15 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-metil-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- (5R)-5-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-6-(fenilsulfanil)hexilcarbamato de terc-butilo,
- 20 4-(((1R)-5-amino-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-5-(metilsulfonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-5-(aminocarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 25 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-(2-ciclohexilbencil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 30 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(morfolin-4-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((41-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-3-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-3-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 45 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-3-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,

- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 5 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3,5-difluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3,5-difluorobenzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- 10 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3,5-difluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- 15 3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- 20 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida
- 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- ácido 1-((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-3-azetidincarboxílico,
- 25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- ácido (((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil) (metil)amino)acético,
- 30 ácido (2R)-1-((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-2-pirrolidincarboxílico
- ácido 1-((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-4-piperidincarboxílico
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 35 ácido (2S)-1-((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-2-pirrolidincarboxílico,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-(fenilsulfanil)metil)-3-(2-(2H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-(((metilsulfonil)amino)carbonil)piperidin-1-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 1-((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-N-hidroxi-4-piperidincarboxamida,
- 45 2-cloro-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida,

- 2,6-dicloro-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-((1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 5 4-(((1R)-3-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(2-(fenilsulfanil)etoxi)bencenosulfonamida,
- 10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(2-(fenilsulfanil)etoxi)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 15 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 20 4-(((1R)-3-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexiloxi)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexilmetoxi)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(2-ciclohexiletoxi)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)bencenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-ciclohexiletil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexil(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(4-(((4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitrofenoxi)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo,
- 35 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(piperidin-4-iloxi)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexilmetil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexilmetil)(propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1-bencilpiperidin-4-il)metil)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexilmetil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-((1-bencilpiperidin-4-il)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,

- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(tetrahidro-2H-sulfanilpiran-4-ilamino)bencenosulfonamida,
- 4-(4-(((4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-1-piperidincarboxilato de etilo,
- 5 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1-propilpiperidin-4-il)metil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(isopropilamino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- 10 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-((4-fenil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- 4-((2-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 15 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- 4-((2-(1,3-benzoxazol-2-ilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-((2-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- 25 4-(((1-bencilpiperidin-4-il)metil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-bromoetil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-((4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((4-metoxiciclohexil)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(2-tienilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(2-tienilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)raetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-4-(pirimidin-2-ilsulfanil)butanamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-(2-tienilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-4-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)butanamida,
- 45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(2-tienilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,

- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-(trifluororoetoksi)fenil)sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-fenoxietil)amino)bencenosulfonamida,
- 5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(trifluorometoksi)fenil)sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-metoxifenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-metilfenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((2-tienilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-clorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 15 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 20 N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- N-((6-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 30 N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 35 N-((6-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-((6-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-((5-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-2-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 45 N-((5-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-2-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,

- N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 5 N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1-ciclohexen-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1-ciclohexen-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-((3aR,6aS)-5-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil-4-(trifluorometoxi)anilino)carbonil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 15 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((2-dimetilanilino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((4-metoxi(metil)anilino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((4-dimetilanilino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((benzidril(metil)amino)carbonil)(metil)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil((1S)-1-feniletil)amino)carbonil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-feniletil)amino)carbonil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil(2-(morfolin-4-il)-1-feniletil)amino)carbonil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1,2-difeniletil)(metil)amino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((2-(dimetilamino)-1-feniletil)(metil)amino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 35 3-amino-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-(41-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-(2-(fenilsulfanil)etil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-sulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-(2-(fenilsulfanil)etil)-1H-bencimidazol-5-sulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-((fenilsulfanil)metil)ciclopentil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-((fenilsulfanil)metil)ciclopentil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,

- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-metil-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-((fenilsulfanil)metil)ciclopropil)amino)bencenosulfonamida,
- 5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-((fenilsulfanil)metil)ciclohexil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-metil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 10 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-1-metil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R,2S)-2-(fenilsulfanil)ciclohexil)amino)bencenosulfonamida,
- 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-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 15 4-(((1R)-5-amino-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-il)metil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-il)metil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S,2R)-2-(fenilsulfanil)ciclohexil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1-(((2-metil-3-furil)sulfanil)metil)ciclopentil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1-(((2-metil-3-furil)sulfanil)metil)ciclopentil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-il)metil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-3-piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 3-nitro-N-(4-(4-((2-fenilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((2-fenilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((2-fenilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- 40 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-(metilsulfanil)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-metoxifenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 45 N-(4-(4-((2-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,

- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(piridin-4-ilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,
- 5 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(metilsulfonil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-(4'-(metilsulfonil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilo,)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfonil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-(dimetilamino)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- (3R)-3-(4-((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-4-(fenilsulfonil)butanamida,
- 15 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((3S,4R)-(fenilsulfanil)pirrolidin-4-il)amino)benzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-4-ilsulfanil)propil)amino)benzenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-((3-(4-clorofenil)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((3-(4-clorofenil)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclopenten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-metoxifenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 35 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-fluorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((2-fenil-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-cicloocten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-(metilsulfanil)fenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohepten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 45 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohepten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,

- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 5 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoksi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 10 N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoksi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoksi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoksi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- 15 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoksi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoksi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 20 4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoksi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoksi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- (4R)-4-(4-((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-5-(fenilsulfanil)pentanamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-(dimetilamino)-1-((fenilsulfonil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 35 2-(((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)(metil)amino)-N,N-dimetilacetamida,
- (3R)-N-(terc-butil)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butanamida,
- (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-diisopropil-4-(fenilsulfanil)butanamida,
- 40 (3R)-N-(terc-butil)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-metil-4-(fenilsulfanil)butanamida,
- (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-isopropil-N-metil-4-(fenilsulfanil)butanamida,
- 45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)-3-piperidin-1-il)propil)amino)bencenosulfonamida,

- N-((5R)-5-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-6-(fenilsulfanil)hexil)-2-(dimetilamino)acetamida,
 (3R)-3-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-4-(fenilsulfanil)butanamida,
- 5 N-(4-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
 (3R)-3-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butanamida,
- 10 (3R)-3-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-ciclopropil-4-(fenilsulfanil)butanamida,
 (3R)-3-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-ciclobutil-4-(fenilsulfanil)butanamida,
- 15 N-(4-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
 N-(4-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
 4-(((1R)-3-(azetid-1-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 20 (3R)-3-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-(2-(morfolin-4-il)etil)-4-(fenilsulfanil)butanamida,
 (3R)-3-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-metil-4-(fenilsulfanil)butanamida,
- 25 4-(((1R)-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
 N-(4-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-ciano-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
 4-(((1R)-3-(terc-butilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(ciclopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
 N-(4-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(ciclobutilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
 N-(4-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
 4-(((1R)-3-(terc-butil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperidin-1-il)propil)amino)benzenosulfonamida,
 N-(4-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
 4-(((1R)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 45 N-(4-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(tiormofolin-4-il)propil)amino)benzenosulfonamida,

- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2-(morfolin-4-il)etil)amino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida;
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-(fenilsulfanil)metil)-3-(piperazin-1-il)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-((3R)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(3-hidroxi-azetid-1-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1,1-dioxi-diomorfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 15 4-(((1R)-3-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-((1,3-benzodioxol-4-il)metil)amino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-(fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-2-il)metil)amino)propil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-(fenilsulfanil)metil)-3-(2-(piridin-2-il)etil)amino)propil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-(fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-4-il)metil)amino)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-ilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(metilpiridin-4-il)amino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-(fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-3-ilamino)propil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-(fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-ilamino)propil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-(metoksiimino)piperidin-1-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-(fenilsulfanil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)propil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(diisopropilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 45 4-(((1R)-3-(bis(2-hidroxi-etil)amino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,

- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 10 4-(((1R)-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 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-fluorobencenosulfonamida,
- 15 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2,5-difluorobencenosulfonamida,
- 20 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-metilbencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 30 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-nitro-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohepten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-4-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3,5-difluorobencenosulfonamida,
- 40 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoato de metilo,
- ácido 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoico,
- ácido 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoico,
- 45 ácido 5-(((4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoico,

- 5-(((4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzamida,
- 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzamida,
- 5 5-(((4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo,
- 5-(((4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo,
- 10 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 15 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-metil-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-metil-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-(2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-(2-(ciclohexilamino)encil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-(2-(encilamino)encil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 25 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(piperidin-1-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, y
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida,

La presente invención se refiere además a una composición para su uso en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer cerebral, 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, un tumor maligno linfoide de origen de linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer de boca, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer del bazo, comprendiendo dicha composición un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se enumera anteriormente, o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se refiere además también a un compuesto como se enumera anteriormente, o a una sal terapéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer cerebral, 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, un tumor maligno linfoide de origen de

linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer de boca, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer del bazo en un paciente, comprendiendo dicho tratamiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se enumera anteriormente, o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los restos variables en el presente documento se representan por identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y se pueden incorporar específicamente.

Se indica que se entiende que las valencias apropiadas se mantienen para todos los restos y sus combinaciones, que los restos monovalentes que tienen más de un átomo se dibujan de izquierda a derecha y se unen mediante sus extremos izquierdos, y que los restos divalentes también se dibujan de izquierda a derecha.

También significa que se entiende que una realización específica de un resto variable en el presente documento puede ser igual o diferente de otra realización específica que tiene el mismo identificador.

El término "resto cíclico", como se usa en el presente documento, significa areno, arilo, cicloalcano, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquenilo, heteroareno, heteroarilo, heterocicloalcano, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquenilo, espiralquilo, espiralquenilo, espiroheteroalquilo y espiroheteroalquenilo.

El término "areno", como se usa en el presente documento, significa benceno.

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

El término "cicloalcano", como se usa en el presente documento, significa cicloalcano C₃, cicloalcano C₄, cicloalcano C₅, cicloalcano C₆, cicloalcano C₇, cicloalcano C₈, cicloalcano C₉, cicloalcano C₁₀, cicloalcano C₁₁, cicloalcano C₁₂, cicloalcano C₁₃ y cicloalcano C₁₄.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa cicloalquilo C₃, cicloalquilo C₄, cicloalquilo C₅, cicloalquilo C₆, cicloalquilo C₇, cicloalquilo C₈, cicloalquilo C₉, cicloalquilo C₁₀, cicloalquilo C₁₁, cicloalquilo C₁₂, cicloalquilo C₁₃ y cicloalquilo C₁₄.

El término "cicloalqueno", como se usa en el presente documento, significa cicloalqueno C₄, cicloalqueno C₅, cicloalqueno C₆, cicloalqueno C₇, cicloalqueno C₈, cicloalqueno C₉, cicloalqueno C₁₀, cicloalqueno C₁₁, cicloalqueno C₁₂, cicloalqueno C₁₃ y cicloalqueno C₁₄.

El término "cicloalquenilo", como se usa en el presente documento, significa cicloalquenilo C₃, cicloalquenilo C₄, cicloalquenilo C₅, cicloalquenilo C₆, cicloalquenilo C₇, cicloalquenilo C₈, cicloalquenilo C₉, cicloalquenilo C₁₀, cicloalquenilo C₁₁, cicloalquenilo C₁₂, cicloalquenilo C₁₃ y cicloalquenilo C₁₄.

El término "heteroareno", como se usa en el presente documento, significa furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina y 1,2,3-triazol.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, significa furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo y 1,2,3-triazolilo.

El término "heterocicloalcano", como se usa en el presente documento, significa cicloalcano que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N y también significa cicloalcano que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos CH restos sustituidos con N.

El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa cicloalquilo que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N y también significa cicloalquilo que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos CH restos sustituidos con N.

El término "heterocicloalqueno", como se usa en el presente documento, significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N y también significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos CH restos sustituidos con N.

El término "heterocicloalquenilo", como se usa en el presente documento, significa cicloalquenilo que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y

uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N y también significa cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos CH restos sustituidos con N.

5 El término "espiroalquilo", como se usa en el presente documento, significa espiroalquilo C₂, espiroalquilo C₃, espiroalquilo C₄, espiroalquilo C₅, espiroalquilo C₆, espiroalquilo C₇, espiroalquilo C₈ y espiroalquilo C₉.

El término "espiroalqueno", como se usa en el presente documento, significa espiroalqueno C₂, espiroalqueno C₃, espiroalqueno C₄, espiroalqueno C₅, espiroalqueno C₆, espiroalqueno C₇, espiroalqueno C₈ y espiroalqueno C₉.

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

15 El término "espiroheteroalqueno", como se usa en el presente documento, significa espiroalqueno que tiene uno o dos restos CH₂ sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos restos CH sin sustituir o sustituidos con N y también significa espiroalqueno que tiene uno o dos restos CH₂ sin sustituir o sustituidos con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y uno o dos CH restos sustituidos con N.

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, significa alqueno C₂, alqueno C₃, alqueno C₄, alqueno C₅ y alqueno C₆.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

20 El término "alquino", como se usa en el presente documento, significa alquino C₂, alquino C₃, alquino C₄, alquino C₅ y alquino C₆.

El término "alqueno C₂", como se usa en el presente documento, significa etenilo (vinilo).

El término "alqueno C₃", como se usa en el presente documento, significa 1-propeno-1-ilo, 1-propeno-2-ilo (isopropenilo) y 1-propeno-3-ilo (alilo).

25 El término "alqueno C₄", como se usa en el presente documento, significa 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 1,3-butadieno-1-ilo, 1,3-butadieno-2-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, 3-buten-1-ilo, 3-buten-2-ilo, 2-metil-1-propeno-1-ilo y 2-metil-2-propeno-1-ilo.

30 El término "alqueno C₅", como se usa en el presente documento, significa 2-metileno-3-buten-1-ilo, 2-metileno-1-buten-1-ilo, 2-metil-1-buten-1-ilo, 2-metil-1,3-butadieno-1-ilo, 2-metil-2-buten-1-ilo, 2-metil-3-buten-1-ilo, 2-metil-3-buten-2-ilo, 3-metil-1-buten-1-ilo, 3-metil-1-buten-2-ilo, 3-metil-1,3-butadieno-1-ilo, 3-metil-1,3-butadieno-2-ilo, 3-metil-2-buten-1-ilo, 3-metil-2-buten-2-ilo, 3-metil-3-buten-1-ilo, 3-metil-3-buten-2-ilo, 1-penteno-1-ilo, 1-penteno-2-ilo, 1-penteno-3-ilo, 1,3-pentadieno-1-ilo, 1,3-pentadieno-2-ilo, 1,3-pentadieno-3-ilo, 1,4-pentadieno-1-ilo, 1,4-pentadieno-2-ilo, 1,4-pentadieno-3-ilo, 2-penteno-1-ilo, 2-penteno-2-ilo, 2-penteno-3-ilo, 2,4-pentadieno-1-ilo, 2,4-pentadieno-2-ilo, 3-penteno-1-ilo, 3-penteno-2-ilo, 4-penteno-1-ilo y 4-penteno-2-ilo.

35 El término "alqueno C₆", como se usa en el presente documento, significa 2,2-dimetil-3-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-1-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-1,3-butadieno-1-ilo, 2,3-dimetil-2-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-3-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-3-buten-2-ilo, 3,3-dimetil-1-buten-1-ilo, 3,3-dimetil-1-buten-2-ilo, 2-etenil-1,3-butadieno-1-ilo, 2-etenil-2-buten-1-ilo, 2-etil-1-buten-1-ilo, 2-etil-1,3-butadieno-1-ilo, 2-etil-2-buten-1-ilo, 2-etil-3-buten-1-ilo, 1-hexeno-1-ilo, 1-hexeno-2-ilo, 1-hexeno-3-ilo, 1,3-hexadieno-1-ilo, 1,3-hexadieno-2-ilo, 1,3-hexadieno-3-ilo, 1,3,5-hexatrieno-1-ilo, 1,3,5-hexatrieno-2-ilo, 1,3,5-hexatrieno-3-ilo, 1,4-hexadieno-1-ilo, 1,4-hexadieno-2-ilo, 1,4-hexadieno-3-ilo, 1,5-hexadieno-1-ilo, 1,5-hexadieno-2-ilo, 1,5-hexadieno-3-ilo, 2-hexeno-1-ilo, 2-hexeno-2-ilo, 2-hexeno-3-ilo, 2,4-hexadieno-1-ilo, 2,4-hexadieno-2-ilo, 2,4-hexadieno-3-ilo, 2,5-hexadieno-1-ilo, 2,5-hexadieno-2-ilo, 2,5-hexadieno-3-ilo, 3-hexeno-1-ilo, 3-hexeno-2-ilo, 3-hexeno-3-ilo, 3,5-hexadieno-1-ilo, 3,5-hexadieno-2-ilo, 3,5-hexadieno-3-ilo, 4-hexeno-1-ilo, 4-hexeno-2-ilo, 4-hexeno-3-ilo, 5-hexeno-1-ilo, 5-hexeno-2-ilo, 5-hexeno-3-ilo, 2-metileno-3-metil-3-buten-1-ilo, 2-metileno-3-metilbut-1-ilo, 2-metileno-3-penteno-1-ilo, 2-metileno-4-penteno-1-ilo, 2-metileno-4-penteno-2-ilo, 2-metileno-4-penteno-3-ilo, 3-metileno-1,4-pentadieno-1-ilo, 3-metileno-1,4-pentadieno-2-ilo, 3-metileno-1,4-pentadieno-3-ilo, 2-metil-1-penteno-1-ilo, 2-metil-1-penteno-2-ilo, 2-metil-1-penteno-3-ilo, 2-metil-1,3-pentadieno-1-ilo, 2-metil-1,3-pentadieno-2-ilo, 2-metil-1,3-pentadieno-3-ilo, 2-metil-1,4-pentadieno-1-ilo, 2-metil-1,4-pentadieno-2-ilo, 2-metil-1,4-pentadieno-3-ilo, 2-metil-2-penteno-1-ilo, 2-metil-2-penteno-2-ilo, 2-metil-2-penteno-3-ilo, 2-metil-2,4-pentadieno-1-ilo, 2-metil-2,4-pentadieno-2-ilo, 2-metil-2,4-pentadieno-3-ilo, 2-metil-3-penteno-1-ilo, 2-metil-3-penteno-2-ilo, 2-metil-3-penteno-3-ilo, 2-metil-4-penteno-1-ilo, 2-metil-4-penteno-2-ilo, 2-metil-4-penteno-3-ilo, 3-metil-1-penteno-1-ilo, 3-metil-1-penteno-2-ilo, 3-metil-1,3-pentadieno-1-ilo, 3-metil-1,3-pentadieno-2-ilo, 3-metil-1,4-pentadieno-1-ilo, 3-metil-1,4-pentadieno-2-ilo, 3-metil-2-penteno-1-ilo, 3-metil-2-penteno-2-ilo, 3-metil-2,4-pentadieno-1-ilo, 3-metil-3-penteno-1-ilo, 3-metil-3-penteno-2-ilo, 3-metil-4-penteno-1-ilo, 3-metil-4-penteno-2-ilo, 3-metil-4-penteno-3-ilo, 4-metil-1-penteno-1-ilo, 4-metil-1-penteno-2-ilo, 4-metil-1-penteno-3-ilo, 4-metil-1,3-pentadieno-1-ilo, 4-metil-1,3-pentadieno-2-ilo, 4-metil-1,3-pentadieno-3-ilo, 4-metil-1,4-pentadieno-1-ilo, 4-metil-1,4-pentadieno-2-ilo, 4-metil-1,4-pentadieno-3-ilo, 4-metileno-2-penteno-3-ilo, 4-metil-2-penteno-1-ilo, 4-metil-2-penteno-2-ilo,

4-metil-2-penten-3-ilo, 4-metil-2,4-pentadien-1-ilo, 4-metil-2,4-pentadien-2-ilo, 4-metil-3-penten-1-ilo, 4-metil-3-penten-2-ilo, 4-metil-3-penten-3-ilo, 4-metil-4-penten-1-ilo y 4-metil-4-penten-2-ilo.

El término "alquilo C₁", como se usa en el presente documento, significa metilo.

El término "alquilo C₂", como se usa en el presente documento, significa etilo.

- 5 El término "alquilo C₃", como se usa en el presente documento, significa prop-1-ilo y prop-2-ilo (isopropilo).

El término "alquilo C₄", como se usa en el presente documento, significa but-1-ilo, but-2-ilo, 2-metilprop-1-ilo y 2-metilprop-2-ilo (terc-butilo).

El término "alquilo C₅", como se usa en el presente documento, significa 2,2-dimetilprop-1-ilo (neo-pentil), 2-metilbut-1-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo y pent-3-ilo.

- 10 El término "alquilo C₆", como se usa en el presente documento, significa 2,2-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-2-ilo, 3,3-dimetilbut-1-ilo, 3,3-dimetilbut-2-ilo, 2-etilbut-1-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo, hex-3-ilo, 2-metilpent-1-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-3-ilo, 3-metilpent-1-ilo, 3-metilpent-2-ilo, 3-metilpent-3-ilo, 4-metilpent-1-ilo y 4-metilpent-2-ilo.

El término "alquinilo C₂", como se usa en el presente documento, significa etinilo (acetilenilo).

- 15 El término "alquinilo C₃", como se usa en el presente documento, significa 1-propin-1-ilo y 2-propin-1-ilo (propargilo).

El término "alquinilo C₄", como se usa en el presente documento, significa 1-butin-1-ilo, 1,3-butadiin-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo y 3-butin-2-ilo.

- 20 El término "alquinilo C₅", como se usa en el presente documento, significa 2-metil-3-butin-1-ilo, 2-metil-3-butin-2-ilo, 3-metil-1-butin-1-ilo, 1,3-pentadiin-1-ilo, 1,4-pentadiin-1-ilo, 1,4-pentadiin-3-ilo, 2,4-pentadiin-1-ilo, 1-pentin-1-ilo, 1-pentin-3-ilo, 2-pentin-1-ilo, 3-pentin-1-ilo, 3-pentin-2-ilo, 4-pentin-1-ilo y 4-pentin-2-ilo.

- 25 El término "alquinilo C₆", como se usa en el presente documento, significa 2,2-dimetil-3-butin-1-ilo, 3,3-dimetil-1-butin-1-ilo, 2-etil-3-butin-1-ilo, 2-etinil-3-butin-1-ilo, 1-hexin-1-ilo, 1-hexin-3-ilo, 1,3-hexadiin-1-ilo, 1,3,5-hexatriin-1-ilo, 1,4-hexadiin-1-ilo, 1,4-hexadiin-3-ilo, 1,5-hexadiin-1-ilo, 1,5-hexadiin-3-ilo, 2-hexin-1-ilo, 2,5-hexadiin-1-ilo, 3-hexin-1-ilo, 3-hexin-2-ilo, 3,5-hexadiin-2-ilo, 4-hexin-1-ilo, 4-hexin-2-ilo, 4-hexin-3-ilo, 5-hexin-1-ilo, 5-hexin-2-ilo, 5-hexin-3-ilo, 2-metil-3-pentin-1-ilo, 2-metil-3-pentin-2-ilo, 2-metil-4-pentin-1-ilo, 2-metil-4-pentin-2-ilo, 2-metil-4-pentin-3-ilo, 3-metil-1-pentin-1-ilo, 3-metil-4-pentin-1-ilo, 3-metil-4-pentin-2-ilo, 3-metil-1,4-pentadiin-1-ilo, 3-metil-1,4-pentadiin-3-ilo, 3-metil-4-pentin-1-ilo, 3-metil-4-pentin-3-ilo, 4-metil-1-pentin-1-ilo y 4-metil-2-pentin-1-ilo.

El término "cicloalcano C₄", como se usa en el presente documento, significa ciclobutano.

El término "cicloalcano C₅", como se usa en el presente documento, significa ciclopentano.

- 30 El término "cicloalcano C₆", como se usa en el presente documento, significa ciclohexano.

El término "cicloalcano C₇", como se usa en el presente documento, significa cicloheptano.

El término "cicloalcano C₈", como se usa en el presente documento, significa ciclooctano.

El término "cicloalcano C₉", como se usa en el presente documento, significa cyclononano.

El término "cicloalcano C₁₀", como se usa en el presente documento, significa ciclodecano.

- 35 El término "cicloalcano C₁₁", como se usa en el presente documento, significa cycloundecano.

El término "cicloalcano C₁₂", como se usa en el presente documento, significa cyclododecano.

El término "cicloalcano C₁₃", como se usa en el presente documento, significa cyclotridecano.

El término "cicloalcano C₁₄", como se usa en el presente documento, significa cyclotetradecano.

El término "cicloalqueno C₄", como se usa en el presente documento, significa ciclobuteno y 1,3-ciclobutadieno.

- 40 El término "cicloalqueno C₅", como se usa en el presente documento, significa ciclopenteno y 1,3-ciclopentadieno.

El término "cicloalqueno C₆", como se usa en el presente documento, significa ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno y 1,4-ciclohexadieno.

El término "cicloalqueno C₇", como se usa en el presente documento, significa ciclohepteno y 1,3-cicloheptadieno.

El término "cicloalqueno C₈", como se usa en el presente documento, significa cicloocteno, 1,3-ciclooctadieno, 1,4-ciclooctadieno, 1,5-ciclooctadieno, 1,3,5-ciclooctatrieno y 1,3,6-ciclooctatrieno.

El término "cicloalqueno C₉", como se usa en el presente documento, significa ciclónoneno, 1,3-ciclónonadieno, 1,4-ciclónonadieno, 1,5-ciclónonadieno, 1,3,5-ciclónonatrieno, 1,3,6-ciclónonatrieno, 1,3,7-ciclónonatrieno y 1,3,5,7-ciclónonatetraeno.

El término "cicloalqueno C₁₀", como se usa en el presente documento, significa ciclodeceno, 1,3-ciclodecadieno, 1,4-ciclodecadieno, 1,5-ciclodecadieno, 1,6-ciclodecadieno, 1,3,5-ciclodecatrieno, 1,3,6-ciclodecatrieno, 1,3,5,7-ciclodecatetraeno, 1,3,5,8-ciclodecatetraeno y 1,3,6,8-ciclodecatetraeno.

El término "cicloalqueno C₁₁", como se usa en el presente documento, significa cicloundeceno, 1,3-cicloundecadieno, 1,4-cicloundecadieno, 1,5-cicloundecadieno, 1,6-cicloundecadieno, 1,3,5-cicloundecatриeno, 1,3,6-cicloundecatриeno, 1,3,7-cicloundecatриeno, 1,4,7-cicloundecatриeno, 1,4,8-cicloundecatриeno; 1,3,5,7-cicloundecatetraeno, 1,3,5,8-cicloundecatetraeno, 1,3,6,8-cicloundecatetraeno y 1,3,5, 7, 9-cicloundecapentaeno.

El término "cicloalqueno C₁₂", como se usa en el presente documento, significa ciclododeceno, 1,3-ciclododecadieno, 1,4-ciclododecadieno, 1,5-ciclododecadieno, 1,6-ciclododecadieno, 1,7-ciclododecadieno, 1,3,5-ciclododecatриeno, 1,3,6-ciclododecatриeno, 1,3,7-ciclododecatриeno, 1,3,8-ciclododecatриeno, 1,4,7-ciclododecatриeno, 1,4,8-ciclododecatриeno, 1,5,9-ciclododecatриeno, 1,3,5,7-ciclododecatetraeno, 1,3,5,8-ciclododecatetraeno, 1,3,5,9-ciclododecatetraeno, 1,3,6,8-ciclododecatetraeno, 1,3,6,9-ciclododecatetraeno, 1,3,6,10-ciclododecatetraeno, 1,3,7,9-ciclododecatetraeno, 1,4,7,10-ciclododecatetraeno, 1,3,5,7,9-ciclododecapentaeno, 1,3,5,7,10-ciclododecapentaeno y 1,3,5,8,10-ciclododecapentaeno.

El término "cicloalqueno C₁₃", como se usa en el presente documento, significa 1,3-ciclotridecadieno, 1,4-ciclotridecadieno, 1,5-ciclotridecadieno, 1,6-ciclotridecadieno, 1,7-ciclotridecadieno, 1,3,5-ciclotridecatриeno, 1,3,6-ciclotridecatриeno, 1,3,7-ciclotridecatриeno, 1,3,8-ciclotridecatриeno, 1,4,7-ciclotridecatриeno, 1,4,8-ciclotridecatриeno, 1,4,9-ciclotridecatриeno, 1,5,9-ciclotridecatриeno, 1,3,5,7-ciclotridecatetraeno, 1,3,5,8-ciclotridecatetraeno, 1,3,5,9-ciclotridecatetraeno, 1,3,6,8-ciclotridecatetraeno, 1,3,6,9-ciclotridecatetraeno, 1,3,6,10-ciclotridecatetraeno, 1,3,6,11-ciclotridecatetraeno, 1,3,7,9-ciclotridecatetraeno, 1,3,7,10-ciclotridecatetraeno, 1,4,7,10-ciclotridecatetraeno, 1,3,6,11-ciclotridecatetraeno, 1,3,5,7,9-ciclotridecapentaeno, 1,3,5,7,10-ciclotridecapentaeno, 1,3,5,8,10-ciclotridecapentaeno, 1,3,5,8,11-ciclotridecapentaeno y 1,3,6,8,11-ciclotridecapentaeno y 1,3,5,7,9,11-ciclotridecahexaeno.

El término "cicloalqueno C₁₄", como se usa en el presente documento, significa ciclotetradeceno, 1,3-ciclotetradecadieno, 1,4-ciclotetradecadieno, 1,5-ciclotetradecadieno, 1,6-ciclotetradecadieno, 1,7-ciclotetradecadieno, 1,8-ciclotetradecadieno, 1,3,5-ciclotetradecatриeno, 1,3,6-ciclotetradecatриeno, 1,3,7-ciclotetradecatриeno, 1,3,8-ciclotetradecatриeno, 1,3,9-ciclotetradecatриeno, 1,4,7-ciclotetradecatриeno, 1,4,8-ciclotetradecatриeno, 1,4,9-ciclotetradecatриeno, 1,5,9-ciclotetradecatриeno, 1,5,10-ciclotetradecatриeno, 1,3,5,7-ciclotetradecatetraeno, 1,3,5,8-ciclotetradecatetraeno, 1,3,5,9-ciclotetradecatetraeno, 1,3,5,10-ciclotetradecatetraeno, 1,3,6,8-ciclotetradecatetraeno, 1,3,6,9-ciclotetradecatetraeno, 1,3,6,10-ciclotetradecatetraeno, 1,3,6,11-ciclotetradecatetraeno, 1,3,6,12-ciclotetradecatetraeno, 1,3,7,9-ciclotetradecatetraeno, 1,3,7,10-ciclotetradecatetraeno, 1,3,7,11-ciclotetradecatetraeno, 1,3,8,10-ciclotetradecatetraeno, 1,4,7,10-ciclotetradecatetraeno, 1,4,7,11-ciclotetradecatetraeno, 1,4,8,11-ciclotetradecatetraeno, 1,3,5,7,9-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,7,10-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,7,11-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,8,10-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,8,11-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,8,12-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,9,11-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,8,11-ciclotetradecapentaeno, 1,3,6,8,11-ciclotetradecapentaeno, 1,3,6,9,11-ciclotetradecapentaeno, 1,3,6,9,12-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,8,11-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,8,12-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,7,9,11-ciclotetradecahexaeno, 1,3,5,7,9,12-ciclotetradecahexaeno, 1,3,5,7,10,12-ciclotetradecahexaeno, 1,3,5,8,10,12-ciclotetradecahexaeno y 1,3,5,7,9,11,13-ciclotetradecaheptaeno.

El término "cicloalquenilo C₃", como se usa en el presente documento, significa cicloprop-1-en-1-ilo y cicloprop-2-en-1-ilo.

El término "cicloalquenilo C₄", como se usa en el presente documento, significa ciclobut-1-en-1-ilo y ciclobut-2-en-1-ilo.

El término "cicloalquenilo C₅", como se usa en el presente documento, significa ciclopent-1-en-1-ilo, ciclopent-2-en-1-ilo, ciclopent-3-en-1-ilo y ciclopenta-1,3-dien-1-ilo.

El término "cicloalquenilo C₆", como se usa en el presente documento, significa ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohex-2-en-1-ilo, ciclohex-3-en-1-ilo, ciclohexa-1,3-dien-1-ilo, ciclohexa-1,4-dien-1-ilo, ciclohexa-1,5-dien-1-ilo, ciclohexa-2,4-dien-1-ilo y ciclohexa-2,5-dien-1-ilo.

El término "cicloalquenilo C₇", como se usa en el presente documento, significa biciclo[2.2.1]hept-2-en-1-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-en-5-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-en-7-ilo, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-1-ilo, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-ilo, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-7-ilo, ciclohept-1-en-1-ilo, ciclohept-2-en-1-ilo,

ciclohept-3-en-1-ilo, ciclohept-4-en-1-ilo, ciclohepta-1,3-dien-1-ilo, ciclohepta-1,4-dien-1-ilo, ciclohepta-1,5-dien-1-ilo, ciclohepta-1,6-dien-1-ilo, ciclohepta-2,4-dien-1-ilo, ciclohepta-2,5-dien-1-ilo, ciclohepta-2,6-dien-1-ilo, ciclohepta-3,5-dien-1-ilo, ciclohepta-1,3,5-trien-1-ilo, ciclohepta-1,3,6-trien-1-ilo, ciclohepta-1,4,6-trien-1-ilo y ciclohepta-2,4,6-trien-1-ilo.

5 El término "cicloalqueno C_8 ", como se usa en el presente documento, significa biciclo[2.2.2]oct-2-en-1-ilo, biciclo[2.2.2]oct-2-en-2-ilo, biciclo[2.2.2]oct-2-en-5-ilo, biciclo[2.2.2]oct-2-en-7-ilo, biciclo[2.2.2]octa-2,5-dien-1-ilo, biciclo[2.2.2]octa-2,5-dien-2-ilo, biciclo[2.2.2]octa-2,5-dien-7-ilo, biciclo[2.2.2]octa-2,5,7-trien-1-ilo, biciclo[2.2.2]octa-2,5,7-trien-2-ilo, ciclooct-1-en-1-ilo, ciclooct-2-en-1-ilo, ciclooct-3-en-1-ilo, ciclooct-4-en-1-ilo, cicloocta-1,3-dien-1-ilo, cicloocta-1,4-dien-1-ilo, cicloocta-1,5-dien-1-ilo, cicloocta-1,6-dien-1-ilo, cicloocta-1,7-dien-1-ilo, cicloocta-2,4-dien-1-ilo, cicloocta-2,5-dien-1-ilo, cicloocta-2,6-dien-1-ilo, cicloocta-2,7-dien-1-ilo, cicloocta-3,5-dien-1-ilo, cicloocta-3,6-dien-1-ilo, cicloocta-1,3,5-trien-1-ilo, cicloocta-1,3,6-trien-1-ilo, cicloocta-1,3,7-trien-1-ilo, cicloocta-1,4,6-trien-1-ilo, cicloocta-1,4,7-trien-1-ilo, cicloocta-1,5,7-trien-1-ilo, cicloocta-2,4,6-trien-1-ilo, cicloocta-2,4,7-trien-1-ilo, cicloocta-2,5,7-trien-1-ilo y cicloocta-1,3,5,7-tetraen-1-ilo.

15 El término "cicloalqueno C_9 ", como se usa en el presente documento, significa ciclonon-1-en-1-ilo, ciclonon-2-en-1-ilo, ciclonon-3-en-1-ilo, ciclonon-4-en-1-ilo, ciclonon-5-en-1-ilo, ciclonona-1,3-dien-1-ilo, ciclonona-1,4-dien-1-ilo, ciclonona-1,5-dien-1-ilo, ciclonona-1,6-dien-1-ilo, ciclonona-1,7-dien-1-ilo, ciclonona-1,8-dien-1-ilo, ciclonona-2,4-dien-1-ilo, ciclonona-2,5-dien-1-ilo, ciclonona-2,6-dien-1-ilo, ciclonona-2,7-dien-1-ilo, ciclonona-2,8-dien-1-ilo, ciclonona-3,5-dien-1-ilo, ciclonona-3,6-dien-1-ilo, ciclonona-3,7-dien-1-ilo, ciclonona-4,6-dien-1-ilo, ciclonona-1,3,5-trien-1-ilo, ciclonona-1,3,6-trien-1-ilo, ciclonona-1,3,7-trien-1-ilo, ciclonona-1,3,8-trien-1-ilo, ciclonona-1,4,6-trien-1-ilo, ciclonona-1,4,7-trien-1-ilo, ciclonona-1,4,8-trien-1-ilo, ciclonona-1,5,7-trien-1-ilo, ciclonona-1,5,8-trien-1-ilo, ciclonona-1,6,8-trien-1-ilo, ciclonona-2,4,8-trien-1-ilo, ciclonona-2,4,6-trien-1-ilo, ciclonona-2,4,7-trien-1-ilo, ciclonona-2,4,8-trien-1-ilo, ciclonona-2,5,7-trien-1-ilo, ciclonona-2,5,8-trien-1-ilo, ciclonona-1,3,5,7-tetraen-1-ilo, ciclonona-1,3,5,8-tetraen-1-ilo, ciclonona-1,3,6,8-tetraen-1-ilo, ciclonona-1,4,6,8-tetraen-1-ilo y ciclonona-2,4,6,8-tetraen-1-ilo.

25 El término "cicloalqueno C_{10} ", como se usa en el presente documento, significa ciclodec-1-en-1-ilo, ciclodec-2-en-1-ilo, ciclodec-3-en-1-ilo, ciclodec-4-en-1-ilo, ciclodec-5-en-1-ilo, ciclodeca-1,3-dien-1-ilo, ciclodeca-1,4-dien-1-ilo, ciclodeca-1,5-dien-1-ilo, ciclodeca-1,6-dien-1-ilo, ciclodeca-1,7-dien-1-ilo, ciclodeca-1,8-dien-1-ilo, ciclodeca-1,9-dien-1-ilo, ciclodeca-2,4-dien-1-ilo, ciclodeca-2,5-dien-1-ilo, ciclodeca-2,6-dien-1-ilo, ciclodeca-2,7-dien-1-ilo, ciclodeca-2,8-dien-1-ilo, ciclodeca-2,9-dien-1-ilo, ciclodeca-3,5-dien-1-ilo, ciclodeca-3,6-dien-1-ilo, ciclodeca-3,7-dien-1-ilo, ciclodeca-3,8-dien-1-ilo, ciclodeca-4,6-dien-1-ilo, ciclodeca-4,7-dien-1-ilo, ciclodeca-1,3,5-trien-1-ilo, ciclodeca-1,3,6-trien-1-ilo, ciclodeca-1,3,7-trien-1-ilo, ciclodeca-1,3,8-trien-1-ilo, ciclodeca-1,3,9-trien-1-ilo, ciclodeca-1,4,6-trien-1-ilo, ciclodeca-1,4,7-trien-1-ilo, ciclodeca-1,4,8-trien-1-ilo, ciclodeca-1,4,9-trien-1-ilo, ciclodeca-1,5,7-trien-1-ilo, ciclodeca-1,5,8-trien-1-ilo, ciclodeca-1,5,9-trien-1-ilo, ciclodeca-1,6,8-trien-1-ilo, ciclodeca-1,6,9-trien-1-ilo, ciclodeca-1,7,9-trien-1-ilo, ciclodeca-2,4,6-trien-1-ilo, ciclodeca-2,4,7-trien-1-ilo, ciclodeca-2,4,8-trien-1-ilo, ciclodeca-2,4,9-trien-1-ilo, ciclodeca-2,5,7-trien-1-ilo, ciclodeca-2,5,8-trien-1-ilo, ciclodeca-2,5,9-trien-1-ilo, ciclodeca-2,6,8-trien-1-ilo, ciclodeca-3,5,7-trien-1-ilo, ciclodeca-3,5,8-trien-1-ilo, ciclodeca-1,3,5,7-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,3,5,8-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,3,5,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,3,6,8-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,3,6,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,3,7,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,4,6,8-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,4,6,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,4,7,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,5,7,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-2,4,6,8-tetraen-1-ilo, ciclodeca-2,4,6,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-2,4,7,9-tetraen-1-ilo y ciclodeca-1,3,5,7,9-pentaen-1-ilo.

40 El término "cicloalqueno C_{11} ", como se usa en el presente documento, significa cicloundec-1-en-1-ilo, cicloundec-2-en-1-ilo, cicloundec-3-en-1-ilo, cicloundec-4-en-1-ilo, cicloundec-5-en-1-ilo, cicloundec-6-en-1-ilo, cicloundeca-1,3-dien-1-ilo, cicloundeca-1,4-dien-1-ilo, cicloundeca-1,5-dien-1-ilo, cicloundeca-1,6-dien-1-ilo, cicloundeca-1,7-dien-1-ilo, cicloundeca-1,8-dien-1-ilo, cicloundeca-1,9-dien-1-ilo, cicloundeca-1,10-dien-1-ilo, cicloundeca-2,4-dien-1-ilo, cicloundeca-2,5-dien-1-ilo, cicloundeca-2,6-dien-1-ilo, cicloundeca-2,7-dien-1-ilo, cicloundeca-2,8-dien-1-ilo, cicloundeca-2,9-dien-1-ilo, cicloundeca-2,10-dien-1-ilo, cicloundeca-3,5-dien-1-ilo, cicloundeca-3,6-dien-1-ilo, cicloundeca-3,7-dien-1-ilo, cicloundeca-3,8-dien-1-ilo, cicloundeca-3,9-dien-1-ilo, cicloundeca-4,6-dien-1-ilo, cicloundeca-4,7-dien-1-ilo, cicloundeca-4,8-dien-1-ilo, cicloundeca-5,7-dien-1-ilo, cicloundeca-1,3,5-trien-1-ilo, cicloundeca-1,3,6-trien-1-ilo, cicloundeca-1,3,7-trien-1-ilo, cicloundeca-1,3,8-trien-1-ilo, cicloundeca-1,3,9-trien-1-ilo, cicloundeca-1,3,10-trien-1-ilo, cicloundeca-1,4,6-trien-1-ilo, cicloundeca-1,4,7-trien-1-ilo, cicloundeca-1,4,8-trien-1-ilo, cicloundeca-1,4,9-trien-1-ilo, cicloundeca-1,4,10-trien-1-ilo, cicloundeca-1,5,7-trien-1-ilo, cicloundeca-1,5,8-trien-1-ilo, cicloundeca-1,5,9-trien-1-ilo, cicloundeca-1,5,10-trien-1-ilo, cicloundeca-1,6,8-trien-1-ilo, cicloundeca-1,6,9-trien-1-ilo, cicloundeca-1,6,10-trien-1-ilo, cicloundeca-1,7,9-trien-1-ilo, cicloundeca-1,7,10-trien-1-ilo, cicloundeca-1,8,10-trien-1-ilo, cicloundeca-2,4,6-trien-1-ilo, cicloundeca-2,4,7-trien-1-ilo, cicloundeca-2,4,8-trien-1-ilo, cicloundeca-2,4,9-trien-1-ilo, cicloundeca-2,4,10-trien-1-ilo, cicloundeca-2,5,7-trien-1-ilo, cicloundeca-2,5,8-trien-1-ilo, cicloundeca-2,5,9-trien-1-ilo, cicloundeca-2,5,10-trien-1-ilo, cicloundeca-2,6,8-trien-1-ilo, cicloundeca-2,6,9-trien-1-ilo, cicloundeca-2,6,10-trien-1-ilo, cicloundeca-2,7,9-trien-1-ilo, cicloundeca-3,5,7-trien-1-ilo, cicloundeca-3,5,8-trien-1-ilo, cicloundeca-3,5,9-trien-1-ilo, cicloundeca-3,6,8-trien-1-ilo, cicloundeca-3,6,9-trien-1-ilo, cicloundeca-4,6,8-trien-1-ilo, cicloundeca-1,3,5,7-tetraen-1-ilo, cicloundeca-1,3,5,8-tetraen-1-ilo, cicloundeca-1,3,5,9-tetraen-1-ilo, cicloundeca-1,3,5,10-tetraen-1-ilo, cicloundeca-1,3,6,8-tetraen-1-ilo, cicloundeca-1,3,6,9-tetraen-1-ilo, cicloundeca-1,3,6,10-tetraen-1-ilo, cicloundeca-1,3,7,9-tetraen-1-ilo, cicloundeca-1,3,7,10-tetraen-1-ilo, cicloundeca-1,3,8,10-tetraen-1-ilo, cicloundeca-1,4,6,8-tetraen-1-ilo, cicloundeca-1,4,6,9-tetraen-1-ilo, cicloundeca-1,4,6,10-tetraen-1-ilo, cicloundeca-1,4,8,10-tetraen-1-ilo, cicloundeca-1,5,7,9-tetraen-1-ilo, cicloundeca-1,5,7,10-tetraen-1-ilo, cicloundeca-1,5,8,10-tetraen-1-ilo, cicloundeca-1,6,8,10-tetraen-1-ilo, cicloundeca-2,4,6,8-tetraen-1-ilo, cicloundeca-2,4,6,9-

ciclotradeca-1,6,11,13-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-1,7,9,13-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-1,7,11,13-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-1,8,11,13-tetraen-1-ilo, 5 ciclotradeca-2,4,6,10-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,6,13-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,7,11-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,8,10-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,8,13-tetraen-1-ilo, 10 ciclotradeca-2,4,9,13-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,11,13-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-2,5,7,11-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-2,5,8,10-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-2,5,8,13-tetraen-1-ilo, 15 ciclotradeca-2,5,9,11-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-2,6,8,10-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-2,6,8,13-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-2,6,9,13-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-2,6,11,13-tetraen-1-ilo, 20 ciclotradeca-2,7,10,12-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-3,5,7,11-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-3,5,8,11-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-3,5,9,12-tetraen-1-ilo, ciclotradeca-3,6,8,11-tetraen-1-ilo, 25 ciclotradeca-1,3,5,7,9-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,5,7,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,5,7,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,5,8,10-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,5,8,11-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,5,8,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,5,8,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,5,9,11-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,5,9,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,5,9,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,5,10,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,5,10,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,5,11,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,6,8,10-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,6,8,11-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,6,8,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,6,8,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,6,9,11-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,6,9,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,6,9,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,7,9,11-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,7,9,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,7,9,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,4,6,8,10-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,4,6,8,11-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,4,6,8,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,4,6,9,11-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,4,6,9,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,4,6,9,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,4,7,9,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,4,7,9,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,5,7,9,11-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,5,7,9,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,5,7,9,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,6,8,10-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,6,8,11-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,6,8,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,6,8,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,6,9,11-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,6,9,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,6,9,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,6,10,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,6,10,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,6,11,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,7,9,11-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,7,9,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,7,9,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,7,10,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,7,10,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,7,11,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,8,10,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,8,10,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,5,7,9,11-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,5,7,9,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,5,7,9,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,5,7,10,12-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-2,5,7,10,13-pentaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,5,7,9,11-hexaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,5,7,9,12-hexaen-1-ilo, ciclotradeca-1,3,5,7,9,13-hexaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,6,8,10,12-hexaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,6,8,10,13-hexaen-1-ilo, ciclotradeca-2,4,6,8,11,13-hexaen-1-ilo y ciclotradeca-1,3,5,7,9,11,13-heptaen-1-ilo.

50 El término "cicloalquilo C₃", como se usa en el presente documento, significa cicloprop-1-ilo.

El término "cicloalquilo C₄", como se usa en el presente documento, significa ciclobut-1-ilo.

El término "cicloalquilo C₅", como se usa en el presente documento, significa ciclopent-1-ilo.

El término "cicloalquilo C₆", como se usa en el presente documento, significa ciclohex-1-ilo.

55 El término "cicloalquilo C₇", como se usa en el presente documento, significa biciclo[2.2.1]hept-1-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, ciclohept-1-ilo, biciclo[2.2.1]hept-7-ilo y ciclohept-1-ilo.

El término "cicloalquilo C₈", como se usa en el presente documento, significa biciclo[2.2.2]oct-1-ilo, biciclo[2.2.2]oct-2-ilo, biciclo[2.2.2]oct-7-ilo, ciclooct-1-ilo.

El término "cicloalquilo C₉", como se usa en el presente documento, significa ciclono-1-ilo.

El término "cicloalquilo C₁₀", como se usa en el presente documento, significa adamant-1-ilo, adamant-2-ilo y ciclodec-1-ilo.

5 El término "cicloalquilo C₁₁", como se usa en el presente documento, significa cicloundec-1-ilo, triciclo[4.3.1.1^{3,8}]undec-1-ilo (homoadamant-1-ilo), triciclo[4.3.1.1^{3,8}]undec-2-ilo (homoadamant-2-ilo), triciclo[4.3.1.1^{3,8}]undec-3-ilo (homoadamant-3-ilo), triciclo[4.3.1.1^{3,8}]undec-4-ilo (homoadamant-4-ilo), y triciclo[4.3.1.1^{3,8}]undec-9-ilo (homoadamant-9-ilo).

El término "cicloalquilo C₁₂", como se usa en el presente documento, significa ciclododec-1-ilo.

El término "cicloalquilo C₁₃", como se usa en el presente documento, significa ciclotridec-1-ilo.

El término "cicloalquilo C₁₄", como se usa en el presente documento, significa ciclotetradec-1-ilo.

10 El término "espiroalqueno C₂", como se usa en el presente documento, significa eten-1,2-ileno, ambos extremos del cual sustituyen átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

El término "espiroalqueno C₃", como se usa en el presente documento, significa prop-1-en-1,3-ileno, ambos extremos del cual sustituyen átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

15 El término "espiroalqueno C₄", como se usa en el presente documento, significa but-1-en-1,4-ileno, but-2-en-1,4-ileno y buta-1,3-dien-1,4-ileno, ambos extremos del cual sustituyen átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

El término "espiroalqueno C₅", como se usa en el presente documento, significa pent-1-en-1,5-ileno, pent-2-en-1,5-ileno, penta-1,3-dien-1,5-ileno y penta-1,4-dien-1,5-ileno, ambos extremos del cual sustituyen átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

20 El término "espiroalqueno C₆", como se usa en el presente documento, significa hex-1-en-1,6-ileno, hex-2-en-1,6-ileno, hexa-1,3-dien-1,6-ileno, hexa-1,4-dien-1,6-ileno y hexa-1,3,5-trien-1,6-ileno, ambos extremos del cual sustituyen átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

25 El término "espiroalqueno C₇", como se usa en el presente documento, significa hept-1-en-1,7-ileno, hept-2-en-1,7-ileno, hept-3-en-1,7-ileno, hepta-1,3-dien-1,7-ileno, hepta-1,4-dien-1,7-ileno, hepta-1,5-dien-1,7-ileno, hepta-2,4-dien-1,7-ileno, hepta-2,5-dien-1,7-ileno, hepta-1,3,5-trien-1,7-ileno y hepta-1,3,6-trien-1,7-ileno, ambos extremos del cual sustituyen átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

30 El término "espiroalqueno C₈", como se usa en el presente documento, significa oct-1-en-1,8-ileno, oct-2-en-1,8-ileno, oct-3-en-1,8-ileno, octa-1,3-dien-1,8-ileno, octa-1,4-dien-1,8-ileno, octa-1,5-dien-1,8-ileno, octa-1,6-dien-1,8-ileno, octa-2,4-dien-1,8-ileno, octa-2,5-dien-1,8-ileno, octa-3,5-dien-1,8-ileno, octa-1,3,5-trien-1,8-ileno, octa-1,3,6-trien-1,8-ileno y octa-2,4,6-trien-1,8-ileno, ambos extremos del cual sustituyen átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

35 El término "espiroalqueno C₉", como se usa en el presente documento, significa nona-1-en-1,9-ileno, nona-2-en-1,9-ileno, nona-3-en-1,9-ileno, nona-4-en-1,9-ileno, nona-1,3-dien-1,9-ileno, nona-1,4-dien-1,9-ileno, nona-1,5-dien-1,9-ileno, nona-1,6-dien-1,9-ileno, nona-1,7-dien-1,9-ileno, nona-1,8-dien-1,9-ileno, nona-2,4-dien-1,9-ileno, nona-2,5-dien-1,9-ileno, nona-2,6-dien-1,9-ileno, nona-2,7-dien-1,9-ileno, nona-3,5-dien-1,9-ileno, nona-3,6-dien-1,9-ileno, nona-4,6-dien-1,9-ileno, nona-1,3,5-trien-1,9-ileno, nona-1,3,6-trien-1,9-ileno, nona-1,3,7-trien-1,9-ileno, nona-1,3,8-trien-1,9-ileno, nona-1,4,6-trien-1,9-ileno, nona-1,4,7-trien-1,9-ileno, nona-1,4,8-trien-1,9-ileno, nona-1,5,7-trien-1,9-ileno, nona-2,4,6-trien-1,9-ileno, nona-2,4,7-trien-1,9-ileno, nona-1,3,5,7-tetraen-1,9-ileno, nona-1,3,5,8-tetraen-1,9-ileno y nona-1,3,6,9-tetraen-1,9-ileno, ambos extremos del cual sustituyen átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

40 El término "espiroalquilo C₂", como se usa en el presente documento, significa et-1,2-ileno, ambos extremos del cual sustituyen átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

El término "espiroalquilo C₃", como se usa en el presente documento, significa prop-1,3-ileno, ambos extremos del cual sustituyen átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

45 El término "espiroalquilo C₄", como se usa en el presente documento, significa but-1,4-ileno, ambos extremos del cual sustituyen átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

El término "espiroalquilo C₅", como se usa en el presente documento, significa pent-1,5-ileno, ambos extremos del cual sustituyen átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

El término "espiroalquilo C₆", como se usa en el presente documento, significa hex-1,6-ileno, ambos extremos del cual sustituyen átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

50 El término "espiroalquilo C₇", como se usa en el presente documento, significa hept-1,7-ileno, ambos extremos del cual sustituyen átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

El término "espiroalquilo C₈", como se usa en el presente documento, significa oct-1,8-ileno, ambos extremos del cual sustituyen átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

El término "espiroalquilo C₉", como se usa en el presente documento, significa non-1,9-ileno, ambos extremos del cual sustituyen átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

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

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

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

30 Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de la presente invención dependen del receptor del tratamiento, trastorno que está tratándose y su gravedad, composición que lo contiene, tiempo de administración, vía de administración, duración del tratamiento, su potencia, su velocidad de eliminación y si se co-administra o no otro fármaco. La cantidad de un compuesto de la presente invención usada para preparar una composición que se va a administrar diariamente a un paciente en una dosis única o en dosis divididas es desde aproximadamente 0,03 hasta aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única contienen estas cantidades o una combinación de sus submúltiplos.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, por ejemplo, materiales de encapsulación o aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes disgregantes, emulsionantes, sustancias de relleno, cargas, aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propulsores, antiadherentes, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes mojantes y sus mezclas.

40 Los excipientes para la preparación de las composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención que se van a administrar por vía oral en forma farmacéutica sólida incluyen, por ejemplo, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laureato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, disolución de Ringer, aceite de alazor, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa de sodio, sales de fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol de sodio, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfúrico, triglicéridos, agua y sus mezclas. Los excipientes para la preparación de las composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención que se va a administrar por vía oftálmica o por vía oral en formas farmacéuticas líquidas incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua y sus mezclas. Los excipientes para la preparación de las composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención que se van a administrar por vía osmótica incluyen, por ejemplo, clorofluorohidrocarburos, etanol, agua y sus mezclas. Los excipientes para la preparación de las composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención que se van a administrar por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, disolución de Ringer, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de soja, solución de

cloruro sódico U.S.P. o isotónica, agua y sus mezclas. Los excipientes para la preparación de las composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención que se van a administrar por vía rectal o por vía vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, cera y sus mezclas.

5 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar con uno o más de un agente terapéutico adicional, en la que los agentes terapéuticos adicionales incluyen radiación o agentes quimioterapéuticos, en la que los agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, etopósido, fludarabina, irinotecán, CHOP (C: Cytoxan® (ciclofosfamida); H: Adiamycin® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristina (Oncovin®); P: prednisona), paclitaxel, rapamicina, Rituxin® (rituximab) y vincristina.

10 Para la determinación de la utilidad de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la actividad antiapoptótica de Bcl-X_L, ejemplos representativos en DMSO a concentraciones entre 100 µM y 1 pM y se añadieron a cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Se agitó durante 2 minutos una mezcla que ascendía a 125 µl por pocillo de tampón de ensayo (tampón fosfato 20 mM, pH 7,4), EDTA 1 mM, NaCl 50 mM, 0,05 % de PF-68), proteína Bcl-X_L 30 nM (preparada como se describe en Science 1997, 275, 983-986), péptido BAD marcado con fluoresceína 15 nM (preparado internamente) y la disolución de DMSO del ejemplo, luego se dispuso en un LJL Analyst (LJL Bio Systems, CA). Se usaron un control negativo (DMSO, péptido BAD 15 nM, tampón de ensayo) y un control positivo (DMSO, péptido BAD 15 nM, Bcl-X_L 30 nM, tampón de ensayo) para determinar el intervalo del ensayo. La polarización se midió a 25 °C con una lámpara de fluoresceína continua (excitación 485 nm; emisión 530 nm). El porcentaje de inhibición se determinó por $(1 - (\text{valor mP del control negativo del pocillo} / \text{intervalo})) \times 100 \%$.

20 Los valores de CI₅₀ (concentración del ejemplo necesaria para el 50 % de inhibición de Bcl-X_L) para los compuestos representativos de la presente invención, calculados usando Microsoft Excel, fueron 3,7 nM, 5,8 nM, 6,1 nM, 6,2 nM, 6,9 nM, 7,1 nM, 7,1 nM, 7,4 nM, 7,7 nM, 7,8 nM, 7,9 nM, 8,3 nM, 8,3 nM, 8,3 nM, 8,4 nM, 8,4 nM, 8,5 nM, 8,5 nM, 8,7 nM, 8,8 nM, 9,1 nM, 9,1 nM, 9,1 nM, 9,2 nM, 9,5 nM, 9,6 nM, 9,7 nM, 9,8 nM, 9,8 nM, 9,9 nM, 9,9 nM, 9,9 nM, 10,0 nM, 10,0 nM, 10,0 nM, 10,0 nM, 10,1 nM, 10,1 nM, 10,2 nM, 10,2 nM, 10,3 nM, 10,3 nM, 10,3 nM, 10,3 nM, 10,3 nM, 10,3 nM, 10,3 nM, 10,3 nM, 10,3 nM, 10,5 nM, 10,6 nM, 10,6 nM, 10,6 nM, 10,6 nM, 10,6 nM, 10,7 nM, 10,7 nM, 10,7 nM, 10,7 nM, 10,8 nM, 10,8 nM, 10,8 nM, 10,8 nM, 10,9 nM, 10,9 nM, 10,9 nM, 10,9 nM, 11,0 nM, 11,0 nM, 11,0 nM, 11,0 nM, 11,0 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,2 nM, 11,2 nM, 11,2 nM, 11,2 nM, 11,2 nM, 11,2 nM, 11,3 nM, 11,3 nM, 11,3 nM, 11,3 nM, 11,3 nM, 11,4 nM, 11,5 nM, 11,5 nM, 11,5 nM, 11,5 nM, 11,5 nM, 11,5 nM, 11,6 nM, 11,6 nM, 11,6 nM, 11,6 nM, 11,6 nM, 11,6 nM, 11,6 nM, 11,6 nM, 11,6 nM, 11,6 nM, 11,7 nM, 11,7 nM, 11,8 nM, 11,8 nM, 11,8 nM, 11,9 nM, 11,9 nM, 11,9 nM, 11,9 nM, 11,9 nM, 11,9 nM, 12,1 nM, 12,1 nM, 12,1 nM, 12,1 nM, 12,2 nM, 12,2 nM, 12,3 nM, 12,3 nM, 12,3 nM, 12,3 nM, 12,4 nM, 12,4 nM, 12,4 nM, 12,4 nM, 12,4 nM, 12,5 nM, 12,5 nM, 12,5 nM, 12,6 nM, 12,6 nM, 12,6 nM, 12,6 nM, 12,6 nM, 12,7 nM, 12,7 nM, 12,7 nM, 12,7 nM, 12,8 nM, 12,8 nM, 12,8 nM, 12,8 nM, 12,8 nM, 12,8 nM, 12,8 nM, 12,8 nM, 12,8 nM, 12,9 nM, 12,9 nM, 12,9 nM, 12,9 nM, 13,0 nM, 13,0 nM, 13,1 nM, 13,2 nM, 13,2 nM, 13,2 nM, 13,2 nM, 13,3 nM, 13,3 nM, 13,4 nM, 13,4 nM, 13,5 nM, 13,5 nM, 13,5 nM, 13,6 nM, 13,6 nM, 13,6 nM, 13,7 nM, 13,7 nM, 13,7 nM, 13,7 nM, 13,7 nM, 13,7 nM, 13,8 nM, 13,8 nM, 13,8 nM, 13,8 nM, 13,8 nM, 13,9 nM, 13,9 nM, 13,9 nM, 13,9 nM, 13,9 nM, 13,9 nM, 13,9 nM, 14,0 nM, 14,0 nM, 14,0 nM, 14,0 nM, 14,1 nM, 14,1 nM, 14,1 nM, 14,1 nM, 14,1 nM, 14,2 nM, 14,2 nM, 14,2 nM, 14,3 nM, 14,3 nM, 14,4 nM, 14,4 nM, 14,4 nM, 14,4 nM, 14,5 nM, 14,6 nM, 14,6 nM, 14,6 nM, 14,7 nM, 14,7 nM, 14,7 nM, 14,7 nM, 14,7 nM, 14,7 nM, 14,7 nM, 14,8 nM, 14,8 nM, 14,8 nM, 14,8 nM, 14,9 nM, 14,9 nM, 14,9 nM, 14,9 nM, 14,9 nM, 15,0 nM, 15,0 nM, 15,1 nM, 15,1 nM, 15,2 nM, 15,2 nM, 15,3 nM, 15,3 nM, 15,3 nM, 15,4 nM, 15,4 nM, 15,5 nM, 15,5 nM, 15,5 nM, 15,5 nM, 15,6 nM, 15,6 nM, 15,7 nM, 15,8 nM, 15,9 nM, 15,9 nM, 15,9 nM, 15,9 nM, 15,9 nM, 15,9 nM, 16,0 nM, 16,0 nM, 16,0 nM, 16,0 nM, 16,0 nM, 16,0 nM, 16,1 nM, 16,1 nM, 16,1 nM, 16,1 nM, 16,1 nM, 16,2 nM, 16,2 nM, 16,4 nM, 16,4 nM, 16,4 nM, 16,4 nM, 16,4 nM, 16,5 nM, 16,5 nM, 16,5 nM, 16,6 nM, 16,6 nM, 16,7 nM, 16,8 nM, 16,8 nM, 16,9 nM, 17,0 nM, 17,0 nM, 17,0 nM, 17,1 nM, 17,1 nM, 17,2 nM, 17,2 nM, 17,3 nM, 17,3 nM, 17,3 nM, 17,4 nM, 17,4 nM, 17,4 nM, 17,5 nM, 17,5 nM, 17,6 nM, 17,8 nM, 17,8 nM, 17,8 nM, 17,8 nM, 17,8 nM, 17,9 nM, 17,9 nM, 18,1 nM, 18,2 nM, 18,2 nM, 18,2 nM, 18,3 nM, 18,4 nM, 18,4 nM, 18,8 nM, 18,8 nM, 18,8 nM, 18,9 nM, 18,9 nM, 19,1 nM, 19,2 nM, 19,2 nM, 19,3 nM, 19,3 nM, 19,4 nM, 19,4 nM, 19,6 nM, 19,7 nM, 19,7 nM, 19,8 nM, 19,8 nM, 19,9 nM, 20,0 nM, 20,2 nM, 20,3 nM, 20,3 nM, 20,3 nM, 20,3 nM, 20,7 nM, 20,7 nM, 20,7 nM, 20,8 nM, 20,9 nM, 21,4 nM, 21,5 nM, 21,7 nM, 21,9 nM, 22,0 nM, 22,2 nM, 22,3 nM, 22,5 nM, 22,6 nM, 22,9 nM, 23,2 nM, 23,3 nM, 23,5 nM, 23,8 nM, 23,8 nM, 24,4 nM, 24,5 nM, 25,0 nM, 25,2 nM, 25,6 nM, 25,7 nM, 25,8 nM, 25,9 nM, 26,1 nM, 26,4 nM, 26,4 nM, 26,7 nM, 27,7 nM, 27,9 nM, 28,3 nM, 28,4 nM, 28,9 nM, 29,5 nM, 29,6 nM, 29,7 nM, 29,9 nM, 30,3 nM, 30,5 nM, 30,9 nM, 31,0 nM, 31,1 nM, 31,3 nM, 31,8 nM, 32,1 nM, 32,2 nM, 32,4 nM, 33,2 nM, 33,4 nM, 33,7 nM, 37,1 nM, 39,3 nM, 39,5 nM, 40,8 nM, 42,1 nM, 44,6 nM, 44,6 nM, 44,9 nM, 44,9 nM, 45,2 nM, 47,4 nM, 47,5 nM, 51,5 nM, 51,6 nM, 53,2 nM, 55,6 nM, 56,0 nM, 58,3 nM, 58,7 nM, 58,9 nM, 61,0 nM, 65,7 nM, 68,3 nM, 83,6 nM, 85,9 nM, 0,2 µM, 0,2 µM, 0,2 µM, 0,2 µM, 0,2 µM, 0,2 µM, 0,3 µM, 0,2 µM, 0,2 µM, 0,3 µM, 0,3 µM, 0,3 µM, 0,5 µM, 0,5 µM, 0,9 µM, 1,0 µM, 1,0 µM, 1,0 µM, 1,1 µM, 1,2 µM, 1,4 µM, 1,5 µM, 1,5 µM, 1,9 µM, 2,0 µM, 2,1 µM, 2,1 µM, 2,7 µM, 2,7 µM, 2,9 µM, 3,1 µM, 3,4 µM, 3,6 µM, 3,6 µM, 3,7 µM, 5,5 µM, 5,5 µM, 6,6 µM, 6,8 µM, 7,8 µM, 10,0 µM, 10,0 µM, 10,0 µM, 10,0 µM, 10,0 µM, 10,0 µM y 13,5 µM.

La determinación de la utilidad de compuestos de la presente invención como inhibidores de Bcl-2 antiapoptótica también se realizó en placas de microtitulación de 96 pocillos. Los ejemplos representativos se diluyeron en DMSO hasta concentraciones entre 10 µM y 10 pM y se añadieron a cada pocillo de la placa. Se agitó durante 2 minutos una mezcla que ascendió a 125 µl por pocillo de tampón de ensayo (tampón fosfato 20 mM, pH 7,4), EDTA 1 mM, NaCl 50 mM, 0,05 % de PF-68), proteína Bcl-2 10 nM (preparada como se describe en PNAS 2001, 98, 3012-3017), péptido BAX marcado con fluoresceína 1 nM (preparado internamente) y la disolución de DMSO del ejemplo y se

Un compuesto comparativo, el EJEMPLO 2, presentó utilidad terapéutica contra líneas de células tumorales humanas derivadas de carcinomas de pulmón de células pequeñas y tumores malignos linfoides de tanto origen de linfocitos T como de linfocitos B.

5 El EJEMPLO 2 también presentó utilidad terapéutica contra leucemia linfoblastoide aguda, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células no pequeñas y tumores de linfoma folicular (RS11380, DoHH2 y SuDHL-4) en modelos de xenoinjerto.

10 El EJEMPLO 2 también demostró actividad antitumoral en dos modelos murinos (H146 y xenoinjerto de SCLC) de cáncer de pulmón de células pequeñas derivado de humano aislado de fumadores y no fumadores, defectuoso para la función del gen Rb/p53, y que expresa niveles moderadamente altos de Bcl-2. En el modelo H146, el tratamiento con el EJEMPLO 2 produjo la regresión completa de un tumor establecido con, en algunos casos, desaparición del tumor después de terapia prolongada.

El EJEMPLO 2 también prolongó la supervivencia en un modelo sistémico de leucemia linfoblástica aguda e inhibió el crecimiento tumoral en un modelo de linfoma folicular (DOHH-2). También se observó la utilidad terapéutica en un modelo de cáncer de próstata.

15 Sin quedar limitado por teoría, el enlace genético entre Bcl-2 y el cáncer procede de la observación de que las translocaciones cromosómicas t(14;18) en linfomas de linfocitos B condujeron a la expresión en exceso de la proteína. También se observa la expresión aberrante de Bcl-2 y Bcl-X_L en otros tumores malignos linfoides tales como leucemia linfocítica crónica y leucemia linfocítica aguda. El EJEMPLO 2 presentó actividad significativa en un modelo de leucemia linfoblastoide aguda de linfocitos T de CCRF-CEM, así como en SuDHL4 y RS11380, dos modelos de linfoma folicular de linfocitos B.

20 CCRF-CEM es una línea de leucemia linfoblastoide aguda mutante en p53 de origen de linfocitos T usada como un modelo animal (ratón) de leucemia sistémica que implica la inoculación intravenosa de células tumorales. Si se deja sin tratar, los ratones sucumben a la enfermedad en el plazo de aproximadamente 34 días después de la inoculación, momento en el que ha ocurrido la amplia infiltración tumoral de bazo, hígado y médula ósea. La administración del EJEMPLO 2 aumentó la supervivencia promedio de los ratones y mostró una disminución significativa en el peso promedio del bazo con respecto a los controles de vehículo (indicativos de una carga tumoral más baja en este órgano). Las posteriores evaluaciones histopatológicas revelaron menor infiltración tumoral en tanto el hígado como el bazo con respecto a los controles.

30 El efecto terapéutico del EJEMPLO 2 en otras líneas de células tumorales humanas se muestra en la Tabla 1 para el que las CE₅₀ son las concentraciones eficaces que causan una reducción del 50 % en la viabilidad celular.

TABLA 1

Línea celular ^a	Tipo de tumor	CE ₅₀ (μM) ^b
Calu-6	Pulmón de células no pequeñas	0,18 ± 0,07(6)
NCI-H460	Pulmón de células no pequeñas	2,3 ± 1,5(6)
NCI-H226	Pulmón de células no pequeñas	2,6 ± 1,1(2)
NCI-H322M	Pulmón de células no pequeñas	4,1 ± 0,8(2)
A549/ATCC	Pulmón de células no pequeñas	5,2 ± 0,2(2)
HOP-62	Pulmón de células no pequeñas	6,3 ± 6,7(2)
NCI-H23	Pulmón de células no pequeñas	7,4 ± 0,6(2)
COLO 205	Colorrectal	0,51 ± 0,07(4)
HCT-15	Colorrectal	0,60 ± 0,34(4)
HCT-15	Colorrectal	>11 (2)
SW-620	Colorrectal	0,69 ± 0,07(2)
DLD-1	Colorrectal	0,99 ± 0,45(4)
HT-29	Colorrectal	1,1 ± 1,1(6)
KM12	Colorrectal	1,7 ± 0,2(2)

ES 2 697 403 T3

Línea celular ^a	Tipo de tumor	CE ₅₀ (μM) ^b
HCT-116	Colorrectal	2,1 ± 1,8(6)
MCF7	Mama	2,0 ± 0,8(2)
MDA-MB-435	Mama	2,4 (1)
MDA-MB-436	Mama	3,9 ± 2,6(2)
BT-549	Mama	6,5 ± 2,3(2)
HS-578T	Mama	7,2 ± 8,2(2)
T47D	Mama	>10(2)
NCI/ADR-RES	Mama	>10(2)
U251	SNC	3,8 ± 2,0(2)
SF-539	SNC	4,1 ± 0,6(2)
SF-295	SNC	7,7 ± 2,3(2)
SF-268	SNC	8,3 ± 0,4(2)
U87 mg	Glioma	2,7 ± 1,8(2)
D54 mg	Glioma	3,1 ± 2,5(2)
LOX IMVI	Melanoma	1,7 ± 0,4(2)
MALME-3M	Melanoma	1,9 ± 0,8(2)
SK-MEL-5	Melanoma	3,7 ± 0,8(2)
SK-MEL-28	Melanoma	9,3 ± 0,1(2)
OVCAR-5	Ovario	1,1 ± 0(2)
IGROV-1	Ovario	1,7 ± 0,6(2)
OVCAR-3	Ovario	1,9 ± 0,3(2)
OVCAR-8	Ovario	3,4 ± 0,8(2)
SK-OV-3	Ovario	5,6 ± 1,0(2)
OVCAR-4	Ovario	22 ± 3 (2)
MiaPaCa	Páncreas	1,4 ± 0,6(2)
PC3	Próstata	0,96 ± 0,38(4)
DU-145	Próstata	8,2 ± 1,1(2)
ACHN	Renal	1(1)
786-0	Renal	2,9 ± 0,1(2)
RXF-393	Renal	2,9 ± 0,4(2)
SN12C	Renal	3,2 ± 0,2(2)

^a Condiciones sin suero, tratamiento de 48 horas.

^b Media ± EEM (n).

El efecto terapéutico de paclitaxel sobre las células de carcinoma de pulmón de células no pequeñas humanas A549 fue aproximadamente 4,4 veces más eficaz cuando se administra con el EJEMPLO 2. Se demostró un aumento

similar (4,7 veces) en la eficacia contra las células de carcinoma de próstata PC-3. El enantiómero del EJEMPLO 2 fue menos eficaz, que indica que el efecto terapéutico del EJEMPLO 2 fue el resultado directo de la unión a proteínas de la familia Bcl-2 antiapoptósica. La actividad antitumoral del EJEMPLO 2 fue equivalente a ligeramente mejor que el paclitaxel cerca de la máxima dosis tolerada en un modelo de tumor de xenoinjerto de cáncer de pulmón de células pequeñas y superior a cisplatino y etopósido. En un modelo murino derivado de PC3 de cáncer de próstata, el EJEMPLO 2 presentó aproximadamente 40-50 % de inhibición de la tasa de crecimiento tumoral.

Estudios referentes a la eficacia del EJEMPLO 2 en combinación con etopósido, vincristina, CHOP modificado, doxorubicina, rapamicina y Rituxin® demostraron que el EJEMPLO 2 potenció sinérgicamente la eficacia de estos agentes citotóxicos durante la terapia de combinación. En particular, las combinaciones que comprenden el EJEMPLO 2 y rapamicina y el EJEMPLO 2 y Rituxin® produjeron la regresión completa de un porcentaje significativo de tumores del flanco de linfoma folicular DoHH2 establecido durante un periodo de tiempo prolongado.

Estos datos demuestran la utilidad de compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades que son causadas o agravadas por la expresión de uno o más de un miembro de la familia de proteínas antiapoptósicas. Además, los experimentos con compuestos representativos selectivos para Bcl-X_L demostraron los efectos terapéuticos sinérgicos con múltiples agentes quimioterapéuticos contra líneas celulares representativas de diversos tipos de tumor. Por consiguiente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles como agentes quimioterapéuticos solos o en combinación con agentes terapéuticos adicionales.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por procesos químicos sintéticos, cuyos ejemplos se muestran en el presente documento. Se indica que se entiende que se puede variar el orden de las etapas en los procesos, se pueden sustituir reactivos, disolventes y condiciones de reacción por las específicamente mencionadas y se pueden proteger y desproteger restos vulnerables, según sea necesario, por grupos protectores NH, C(O)OH, OH, SH.

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; AD-mezcla-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-ftalazinadiil 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 sulfóxido de dimetilo; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)-butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dppm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC·HCl significa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxicarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa alcohol isopropílico; MP-BH₃ significa cianoborohidruro de 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.

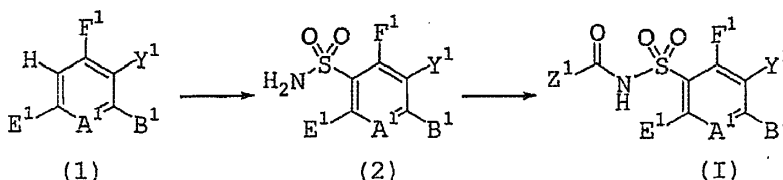
El término "grupo protector de NH", como se usa en el presente documento, significa tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, para-nitrobencilcarbonilo, orto-bromobenciloxicarbonilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, terc-amiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-(fenilazo)benciloxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, 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-oxiciclohexilideno, 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", como se usa en el presente documento, significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, n-butilo, terc-butilo, fenilo, naftilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, bis(para-metoxifenil)metilo, acetilmetilo, benzoilmetilo, para-nitrobenzoilmetilo, para-bromobenzoilmetilo, para-metanosulfonilbenzoilmetilo, 2-tetrahidropirranilo, 2-tetrahidrofuranilo, 2,2,2-tricloro-etilo, 2-(trimetilsilil)etilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, ftalimidometilo, succinimidometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, metiltiometilo, 2-metiltioetilo, feniltiometilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo y terc-butilmtoxifenilsililo.

El término "grupo protector de OH o SH", como se usa en el presente documento, significa benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-

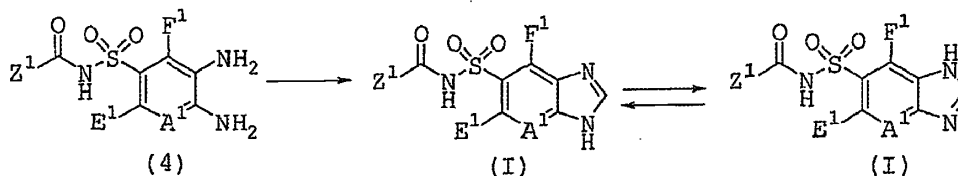
- 5 quinoliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo, benzoilo, metilo, terc-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencilo (fenilmetilo), para-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloro-etoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo y terc-butilmtoxifenilsililo.

ESQUEMA 1



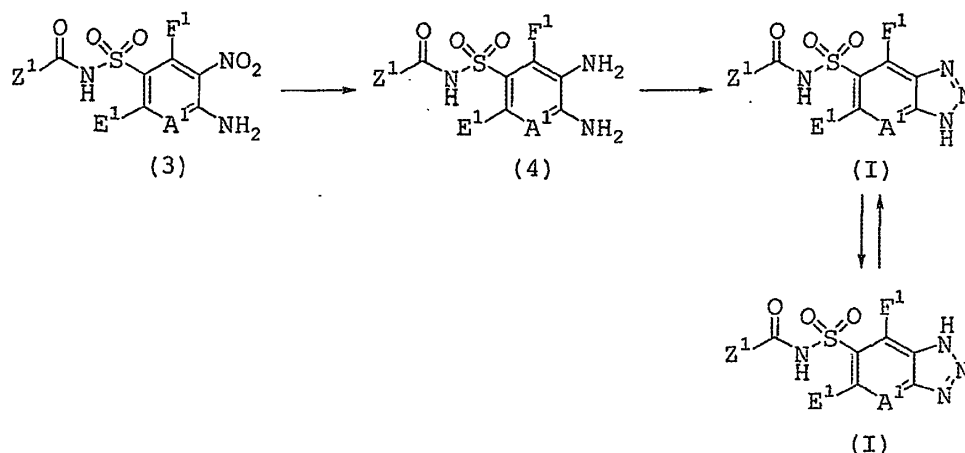
- 10 Los compuestos que tienen la fórmula (1) se pueden convertir en los compuestos que tienen la fórmula (2) haciendo reaccionar el primero, ácido clorosulfónico, y amoniaco.
- Los compuestos que tienen la fórmula (2) se pueden convertir en los compuestos que tienen la fórmula (I) haciendo reaccionar el primero y los compuestos que tienen la fórmula Z¹-CO₂H y un agente de acoplamiento, con o sin una primera base. Ejemplos de agentes de acoplamiento incluyen EDCI, CDI, y PyBop. Ejemplos de las primeras bases incluyen TEA, DIEA, DMAP, y sus mezclas.
- 15 Los compuestos que tienen la fórmula (2) se pueden convertir en los compuestos que tienen la fórmula (I) haciendo reaccionar el primero y los compuestos que tienen la fórmula Z¹-COCl y la primera base.

ESQUEMA 2



- 20 Los compuestos que tienen la fórmula (4) se pueden convertir en los compuestos que tienen la fórmula (I), en la que B¹ y Y¹ juntos son imidazol, haciendo reaccionar el primero, nitrito de sodio, ácido clorhídrico y ácido acético. Los compuestos que tienen la fórmula (I), en la que B¹ y Y¹ juntos son imidazol, se pueden hacer reaccionar con una segunda base y el electrófilo apropiado para proporcionar los compuestos que tienen la fórmula (I), en la que B¹ y Y¹ junto son imidazol sustituido. Ejemplos de las segundas bases incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio, diisopropilamida de litio y bis(trimetilsilil)amida de sodio.

ESQUEMA 3



Los compuestos que tienen la fórmula (3) se pueden convertir en los compuestos que tienen la fórmula (4) haciendo reaccionar el primero, hidrógeno y un catalizador de hidrogenación. Ejemplos de los catalizadores de hidrogenación incluyen Pd sobre carbono, platino sobre carbono y níquel Raney.

- 5 Los compuestos que tienen la fórmula (4) se pueden convertir en los compuestos que tienen la fórmula (I), en la que B¹ y Y¹ junto son triazol, haciendo reaccionar el primero, nitrito de sodio, ácido clorhídrico y ácido acético. Los compuestos que tienen la fórmula (I), en la que B¹ y Y¹ juntos son triazol, se pueden hacer reaccionar con la segunda base y el electrófilo apropiado para proporcionar los compuestos que tienen la fórmula (I), en la que B¹ y Y¹ juntos son triazol sustituido.
- 10 Los siguientes Ejemplos 1, 3-19, 36-38, 42-46, 48-51, 59-63, 69, 75-89, 95-97, 100-127, 130-132, 134-260, 264, 266, 267, 269, 270, 272-279, 281-307, 309, 310, 312-321, 333-343, 345-430, 433-436, 438-441 y 444-448 se refieren a compuestos de la presente invención, como se reivindica en el presente documento. Los restantes ejemplos son, en su lugar, comparativos.

EJEMPLO 1A

- 15 Se agitó durante 6 horas una mezcla de piperazina (129,2 g), 4-fluorobenzoato de etilo (84 g) y K₂CO₃ (103,65 g) en DMSO (200 ml) a 120 °C, se vertió en agua, se agitó durante 30 minutos y se filtró.

EJEMPLO 1B

- 20 Se trató con 2-(bromometil)-1,1'-bifenilo (232 mg) y DIEA (165 mg) el EJEMPLO 1A (200 mg) en dioxano a 40 °C (4 ml) y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 20 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 1C

- 25 Se trató el EJEMPLO 1B (340 mg) en 3:1:1 de THF/metanol/agua (4 ml) a 25 °C con LiOH·agua (143 mg), se agitó durante 16 horas y se trató con HCl 4 M (850 pl) y diclorometano. El extracto se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 20 % de metanol/diclorometano.

EJEMPLO 1D

- 30 Se trató el EJEMPLO 1C (112 mg) en diclorometano (2,5 ml) a 25 °C con 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en la solicitud internacional del mismo solicitante N° PCT/US01/29432, publicada como WO 02/24636, (115 mg), EDAC·HCl (109 mg) y DMAP (49 mg), se agitó durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 20 % de metanol/diclorometano. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,45-7,41 (m, 4H), 7,40-7,28 (m, 6H), 7,25 (td, 2H), 7,17 (tt, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,33 (d, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,82-2,62 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 10 H), 2,09-1,91 (m, 2H).

EJEMPLO 1E

N-(4-(4-(((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se trató el EJEMPLO 1C (112 mg) en diclorometano (2,5 ml) a 25 °C con el EJEMPLO 1D (115 mg), EDAC·HCl (109 mg) y DMAP (49 mg), se agitó durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 20 % de metanol/diclorometano. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,45-7,41 (m, 4H), 7,40-7,28 (m, 6H), 7,25 (td, 2H), 7,17 (tt, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,33 (d, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,82-2,62 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 10H), 2,09-1,91 (m, 2H).

EJEMPLO 2A

Se agitó durante 2 horas una mezcla del EJEMPLO 1A (23,43 g), bromuro de 2-bromobencilo (26,24 g) y DIEA (20,94 ml) en acetonitrilo (200 ml) a 25 °C y se filtró.

EJEMPLO 2B

Se agitó durante 4.5 horas una mezcla del EJEMPLO 2A (13,83 g), ácido 4-clorofenil-borónico (7,04 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (481 mg) y carbonato sódico 2 M (22,5 ml) en 7:3:2 de DME/agua/etanol (200 ml) a 90 °C y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 %-40 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 2C

Se agitó durante 16 horas una mezcla del EJEMPLO 2B (13 g) e hidrato de hidróxido de litio (3,78 g) en dioxano (250 ml) y agua (100 ml) a 95 °C y se concentró. El concentrado en agua se calentó a 80 °C y se filtró. El filtrado se trató con HCl 1 M (90 ml) y se filtró.

EJEMPLO 2D

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoi)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se agitó durante 8 horas una mezcla del EJEMPLO 2C (3,683 g), 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (3,53 g), EDAC·HCl (3,32 g) y DMAP (2,12 g) en diclorometano (500 ml) a 25 °C, se lavó con NH₄Cl saturado (330 ml), y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 1 %, 2 %, 5 %, 10 % y 15 % de metanol/diclorometano saturado con NH₃. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,10 (s a, 1H), 11,18 (s a, 1H), 10,40 (s a, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (d, 4H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,34 (s a, 2H), 4,35-4,23 (m, 1H), 3,88 (s a, 2H), 3,42-3,36 (m, 4H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,20-2,15 (m, 2H).

EJEMPLO 3A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-metoxifenilborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 3B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 3C

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-metoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 3B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s a, 1H), 9,9 (s a, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,23 (dd, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,93 (d, 3H), 4,36 (s a, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,80 (s a, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,39 (d, 2H), 3,07 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,14 (q, 2H).

EJEMPLO 4A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 4B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 4C

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4'-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 4B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s a, 1H), 10,00 (s a, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,23 (dd, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,29 (s a, 4H), 4,19 (m, 1H), 3,84 (s a, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,15 (m, 2H).

EJEMPLO 5A

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-(metilsulfanil)fenilborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 5B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 5A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 5C

15 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4'-((metilsulfanil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 5B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 9,9 (s a, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,51 (dd, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,92 (d, 2H), 4,32 (s a, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,85 (s a, 4H), 3,38 (d, 2H), 3,11 (m, 5H), 2,90 (s a, 1H), 2,73 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,14 (m, 2H).

EJEMPLO 6A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 1,1'-bifenil-4-ilborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 6B

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 6A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 6C

N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(4'-fenil-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 6B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s a, 1H), 9,9 (s a, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (m, 7H), 7,56 (m, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,22 (dd, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,42 (s a, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,83 (s a, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,25 (s a, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,91 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,14 (m, 2H).

EJEMPLO 7A

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-fenoxifenilborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 7B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 7A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 7C

40 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4'-fenoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 7B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s a, 1H), 10,10 (s a, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,38 (m, 5H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 5H), 7,07 (d, 4H), 6,95 (d, 2H), 4,33 (s a, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,86 (s a, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,25 (s a, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,15 (m, 2H).

EJEMPLO 8

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-9-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,05 (s a, 1H), 9,8 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,52 (s a, 2H), 7,47 (t, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,01 (t, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 4,32 (s a, 2H), 3,79 (s a, 2H), 3,49 (s a, 4H), 3,14 (s a, 2H), 2,80 (s a, 2H), 1,56 (s, 6H).

10 EJEMPLO 9

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,64 (m, 7H), 7,62 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (dd, 2H), 7,19 (dd, 2H), 6,94 (d, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,41 (d, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 2,16 (m, 1H), 2,06 (m, 1H).

EJEMPLO 10

20 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (s a, 1H), 8,74 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,38 (m, 7H), 7,26 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 6,89 (d, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,26 (m, 6H), 2,41 (m, 4H).

EJEMPLO 11

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,37 (m, 4H), 7,28 (t, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 3,64 (q, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,27 (q, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,40 (m, 4H).

EJEMPLO 12

35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-9-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s, 1H), 9,98 (s, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,25 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,95 (s a, 5H), 3,63 (s a, 4H), 3,40 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (s a, 3H), 2,18 (m, 2H).

EJEMPLO 13

45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,06 (s a, 1H), 9,69 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,01 (t, 2H), 6,93 (m, 3H), 4,33 (s a, 2H), 3,73 (s a, 4H), 3,12 (s a, 4H), 2,85 (s a, 2H), 1,56 (s, 6H).

EJEMPLO 14

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-(((1R)-4-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s a, 1H), 9,75 (s a, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,11 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,30 (s a, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,73 (s a, 6H), 3,37 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,72 (t, 6H), 1,77 (m, 4H).

10 EJEMPLO 15

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-5-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-(((1R)-5-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (s, 1H), 10,96 (m, 1H), 9,99 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,36 (m, 4H), 7,23 (d, 2H), 7,11 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 2H), 3,53 (m, 8H), 3,27 (m, 2H), 2,94 (m 2H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,36 (m, 2H).

20 EJEMPLO 16

N-(4-(4-((4'-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida y EJEMPLO 2C por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, y EJEMPLO 4B, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s a, 1H), 9,93 (s a, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,73 (s a, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,28 (s a, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,95 (s a, 5H), 3,63 (s a, 4H), 3,40 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 3,02 (s a, 3H), 2,18 (m, 2H).

30 EJEMPLO 17A

Se agitó durante 1 día una mezcla del EJEMPLO 1A (703 mg), 2-bromo-5-fluorobenzaldehído (914 mg), 2,47 mmol/g de MP-BH₃CN (4,05 g) y ácido acético (340 µl) en 1:1 de metanol/diclorometano (30 ml) y se filtró. El filtrado se concentró, y el concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5-50 % de acetato de etilo/hexanos.

35 EJEMPLO 17B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 17A en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 17C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 17B en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 17D

40 N-(4-(4-((4'-cloro-4-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 17C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s a, 1H), 9,61 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,60 (d a, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 4,18 (m, 3H), 3,80 (s a, 4H), 3,39 (d, 2H), 3,14 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (m, 2H).

EJEMPLO 18A

Se saturó con dimetilamina 3-(R)-((carbobenciloxi)amino)-γ-butirolactona, preparada como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4943-4952, (7,72 g) en THF (100 ml) a 25 °C, se agitó durante 16 horas y se concentró. El concentrado se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice con 50 % de acetona/hexanos.

EJEMPLO 18B

Se trató con tributilfosfina (9,76 ml) y disulfuro de difenilo (7,3 g) el EJEMPLO 18A (8,45 g) en tolueno (15 ml) a 25 °C, se calentó hasta 80 °C durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos.

5 EJEMPLO 18C

Se agitó durante 18 horas el EJEMPLO 18B (10,60 g) en 30 % de HBr/ácido acético (50 ml) a 25 °C, se concentró, se trató con agua (200 ml) y 5 % de HCl (100 ml), se lavó con dietil éter, se ajustó hasta pH 8-9 con Na₂CO₃ y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 18D

10 Se agitó hasta durante 2 horas 1-fluoro-2-(trifluorometil)benzeno (15 g) en ácido clorosulfónico (50 ml) y 1,2-dicloroetano (50 ml) a 70 °C y se concentró. El concentrado en THF (200 ml) a hasta 0 °C se trató con hidróxido de amonio concentrado (20 ml), se agitó durante 10 minutos y se vertió en etil dietil éter (500 ml). El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 30 % de acetato de etilo/hexanos.

15 EJEMPLO 18E

Se trató con DIEA (1,22 ml) una mezcla del EJEMPLO 18D (1,7 g) y EJEMPLO 18C (1,67 g) en DMSO (17 ml), se calentó a 110 °C durante 24 horas, se vertió en acetato de etilo (400 ml), se lavó con agua y salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 50 % de acetato de etilo/hexanos.

20 EJEMPLO 18F

Se trató con borano 1 M·THF (22 ml) el EJEMPLO 18E (2,5 g) en THF (20 ml) a 25 °C, se agitó durante 24 horas, se trató con metanol y se concentró. El concentrado en metanol (20 ml) se trató con metanol saturado con HCl (75 ml), se agitó a reflujo durante 24 horas, se concentró, se vertió en NaOH 1 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-5 % de TEA/acetato de etilo.

25

EJEMPLO 18G

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-(trifluorometil)benzenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 18F en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,47 (AB q, 4H), 7,41-7,33 (m, 5H), 7,36 (dd, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,27 (m, 4H), 7,19 (dd, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,10 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,67 (s, 6H), 2,41 (m, 4H), 2,13 (m, 2H).

EJEMPLO 19A

35 Se trató con morfolina (46 ml) la 3-(R)-((carbobenciloxi) amino)-γ-butirolactona, preparada como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4943-4952, (62 g), en dioxano (700 ml), se calentó hasta 65 °C durante 24 horas, se enfrió y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10 % de metanol en acetato de etilo.

EJEMPLO 19B

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 19A en el EJEMPLO 18B.

EJEMPLO 19C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 19B en el EJEMPLO 18C.

EJEMPLO 19D

45 Se trató con borano 1 M·THF en THF (650 ml) el EJEMPLO 19C (45,4 g) en THF (500 ml) a 55 °C, se agitó durante 24 horas, se enfrió hasta 0 °C, se trató con metanol, se vertió en metanol y se concentró. El concentrado en metanol (400 ml) se trató con HCl saturado en metanol (800 ml), se sometió a reflujo durante 24 horas, se concentró, se vertió en NaOH 2 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con NaOH 1 M y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo, 10 % de metanol/acetato de etilo y 10 % de metanol/10 % de acetonitrilo/5 % de TEA/75 % de acetato de etilo.

50

EJEMPLO 19E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18C por el EJEMPLO 19D en el EJEMPLO 18E.

EJEMPLO 19F

5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 19E en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,47 (s, 4H), 7,41-7,33 (m, 5H), 7,30 (d, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,31-3,23 (m, 8H), 2,43 (m, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,83 (m, 1H).

EJEMPLO 20A

Se trató con pirrolidina (3 ml) 3-(R)-((carbobencilo)amino)-γ-butirolactona, preparada como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4943-4952, (1,8 g), en THF (20 ml) a 25 °C, se agitó durante 3 días y se concentró con un azeótropo de tolueno.

15 EJEMPLO 20B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 20A en el EJEMPLO 18B.

EJEMPLO 20C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 20B en el EJEMPLO 18C.

EJEMPLO 20D

20 Se trató con TEA (950 μl) y 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, (1,5 g) el EJEMPLO 20C (1,8 g) en DMF (30 ml) a 25 °C, se calentó a 60 °C durante 150 minutos, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 50 % de acetato de etilo/hexanos.

25 EJEMPLO 20E

Se trató con borano 1 M·THF en THF (20 ml) el EJEMPLO 20D (2,35 g) en THF (30 ml) a 25 °C, se agitó durante 24 horas, se enfrió hasta 0 °C, se trató con metanol, se vertió en HCl 6 M, se agitó durante 24 horas, se enfrió hasta 0 °C, se llevó a pH 12 con KOH y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo, 10 % de metanol/acetato de etilo y 10 % de metanol/5 % de TEA/85 % de acetato de etilo.

30 EJEMPLO 20F

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 20E en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,06 (s a, 1H), 9,73 (s a, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,92 (d, 2H), 4,22 (m, 3H), 3,86 (s, 4H), 3,51 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,94 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,84 (m, 2H).

EJEMPLO 21

40 Se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (3,5 g) agitado durante 8 horas a 25 °C 2-amino-2-metil-1-propanol (5 g) en diclorometano (200 ml) a 0 °C, se lavó con agua, 5 % de ácido cítrico acuoso, NaHCO₃ saturado y salmuera, y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 21B

45 Se agitó durante 20 minutos una mezcla del EJEMPLO 21A (980 mg), 2-mercaptotiazol (610 mg) y trifetilfosfina (1,5 g) en THF (12 ml) a 25 °C, se enfrió hasta 0 °C, se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (1,1 ml) en THF (6 ml), se agitó a 25 °C durante 3 días, se trató con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 2 %-10 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 21C

Se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) el EJEMPLO 21B (410 mg) en dietil éter (5 ml) a 25 °C, se agitó durante 2,5 horas y se filtró.

EJEMPLO 21D

- 5 Se agitó durante 18 horas una mezcla del EJEMPLO 21C (300 mg) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (300 mg), y DIEA (690 µl) en DMSO (2 ml) a 25 °C, se enfrió hasta 15 °C, se trató con agua (25 ml), se acidificó con HCl 1 M, se enfrió hasta 0 °C, se agitó durante 1 hora y se filtró.

EJEMPLO 21E

- 10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1,1-dimetil-2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 21D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (d, 3H), 7,48 (d, 2H), 7,45 (dd, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,35 (m, 6H), 2,85 (s, 2H), 1,58 (s, 6H).

- 15 EJEMPLO 22A

Se agitó durante 18 horas una mezcla de 2-mercaptotiazol (4,6 g) y persulfato de tetra-n-butilamonio, preparada como se describe en Tetrahedron Lett. 1993, 34, 3581-3584, (14,7 g) en agua (460 ml) a 25 °C y se extrajo con dietil éter. El extracto se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 22B

- 20 Se trató con tributilfosfina (830 µl) una mezcla del EJEMPLO 18A (720 mg) y EJEMPLO 22A (770 mg) en tolueno (9,1 ml) a 85 °C, se calentó hasta 85 °C, se agitó durante 5,5 horas, se trató con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 30 %-66 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 22C

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 22B en el EJEMPLO 18C.

EJEMPLO 22D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19C por el EJEMPLO 22C en el EJEMPLO 19D.

EJEMPLO 22E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 22D en el EJEMPLO 21D.

- 30 EJEMPLO 22F

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((1,3-tiazol-2-ilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 22E en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,72 (dd, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,47 (s, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3-14 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,40 (m, 4H), 2,10 (m, 2H).

EJEMPLO 23A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 22A y tolueno por disulfuro de 2-tienilo y THF, respectivamente, en el EJEMPLO 22B.

- 40 EJEMPLO 23B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 23A en el EJEMPLO 18C.

EJEMPLO 23C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19C por el EJEMPLO 23B en el EJEMPLO 19D.

EJEMPLO 23D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 23C en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 23E

5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 23D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,82, (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,47 (s, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,80 (m, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,18 (m, 6H), 2,95 (m, 3H), 2,59 (s, 6H), 2,40 (t, 3H), 2,11 (m, 1H), 2,02 (m, 1H).

EJEMPLO 24A

15 Se trató con DIEA (59,7 ml) y cloruro de metanosulfonilo (11,65 ml) éster metílico de N-terc-butoxicarbonil-L-serina (30 g) en diclorometano (300 ml) a 0 °C, se agitó durante 20 minutos, se trató con tiofenol (15,5 ml), se agitó a 25 °C durante 24 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10-30 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 24B

20 Se trató el EJEMPLO 24A (8,35 g) en diclorometano (75 ml) con DIBAL 1 M en diclorometano (94 ml) agitado durante 2 horas, se trató con metanol, se vertió en NaH₂PO₄ saturado (300 ml), se agitó durante 30 minutos y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 50 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 24C

25 Se trató con el EJEMPLO 24B (1,7 g) en dioxano (10 ml) 60 % de NaH aceitoso (480 mg) en dioxano (30 ml) a 25 °C, se agitó durante 10 minutos, se trató con N,N-dimetilcloroacetamida (1,23 ml), se calentó a 70 °C durante 24 horas, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 50 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 24D

30 Se trató con borano 1 M·THF (20 ml) el EJEMPLO 24C (1,65 g) en THF (10 ml) a 25 °C, se agitó durante 24 horas, se trató con HCl 5 M (300 ml) y THF (300 ml), se agitó durante 2 días, se enfrió hasta 0 °C, se ajustó hasta pH 12 con KOH y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado en DMF (30 ml) se trató con 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (1 g) y TEA (627 µl), se calentó a 55 °C durante 90 minutos, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo, 10 % de metanol/acetato de etilo y 10 % de metanol/10 % de acetonitrilo/80 % de acetato de etilo.

EJEMPLO 24E

40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 24D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s, 1H), 10,90 (m, 1H), 9,90 (m, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,13-7,39 (m, 9H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,47 (m, 8H), 3,23 (m, 4H), 2,75 (m, 6H).

EJEMPLO 25A

45 Se trató con n-butil-litio 2,5 M en hexanos (15,4 ml) dietilamina (4,15 ml) en THF (150 ml) a -78 °C, se agitó durante 5 minutos a 0 °C, se enfrió hasta -78 °C, se trató con (2R,4S)-3-((benciloxi)carbonil)-4-metil-2-fenil-1,3-oxazolidin-5-ona, preparada como se describe en Helv. Chim. Acta 1991, 74, 800, (10 g) en THF (40 ml), se agitó durante 20 minutos, se trató con bromuro de alilo (4,29 ml), se agitó durante 1 hora, se agitó a 25 °C durante 18 horas, se vertió en tampón de pH 7 y se extrajo con dietil éter. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 20 % de acetato de etilo/hexanos.

50

EJEMPLO 25B

5 Se trató con LiOH·agua (1,95 g) el EJEMPLO 25A (8,18 g) en metanol (200 ml) y agua (20 ml) a 25 °C, se agitó durante 30 minutos, se vertió en NaH₂PO₄ saturado (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con NaOH 1 M y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El lavado de base se acidificó con HCl 12 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró, y el concentrado en 1:1 de acetato de etilo/metanol (50 ml) a 25 °C se trató con (trimetilsilil)diazometano 2 M en THF (5 ml), se agitó durante 10 minutos y se concentró. Se combinaron los concentrados y se sometieron a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 25C

10 Se trató con LiBH 1 M (CH₂CH₃)₃ en THF (38 ml) el EJEMPLO 25B (5,03 g) en THF (75 ml) a 25 °C, se agitó durante 2 horas, se trató con metanol (30 ml), se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 30 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 25D

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 25C en el EJEMPLO 18B.

EJEMPLO 25E

20 Se trató con AD-mezcla-β (12,74 g) el EJEMPLO 25D (2,9 g) en dietil éter (45 ml) y terc-butanol (45 ml) a 25 °C, se agitó durante 18 horas, se vertió en Na₂CO₃ saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 20-50 % de acetato de etilo/hexanos. El producto en THF (30 ml) y agua (30 ml) a 25 °C se trató con NaIO₄ (2,75 g), se agitó durante 20 minutos, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 25F

25 Se trató con clorhidrato de dimetilamina (684 mg) el EJEMPLO 25E (1,92 g) en diclorometano (30 ml) a 25 °C, triacetoxiborohidruro de sodio (1,9 g) y TEA (1,56 ml), se agitó durante 24 horas, se trató con metanol y agua y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 50 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 25G

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 25F en el EJEMPLO 18C.

30 EJEMPLO 25H

Se trató con TEA (351 μl) una mezcla del EJEMPLO 25G (600 mg) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (554 mg) en DMSO (7 ml) a 25 °C, se calentó a 60 °C durante 90 minutos, se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-10 % de metanol/acetato de etilo.

35 EJEMPLO 25I.

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-metil-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)-propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 25H en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 (s, 1H), 10,90 (m, 1H), 10,22 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,54 (m, 4H), 7,36 (m, 4H), 7,23 (d, 2H), 6,98-6,85 (m, 5H), 4,35 (m, 2H), 3,92-3,87 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,48 (m, 8H), 3,23 (m, 2H), 2,70 (m, 6H), 1,56 (s, 3H) .

EJEMPLO 26A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la dimetilamina por metilamina en el EJEMPLO 18A.

45 EJEMPLO 26B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 26A en el EJEMPLO 18B.

EJEMPLO 26C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 26B en el EJEMPLO 18C.

EJEMPLO 26D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 26C en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 26E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 26D en el EJEMPLO 18F.

5 EJEMPLO 26F

Se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (572 mg) y TEA (276 mg) el EJEMPLO 26E (1,12 g) en THF (7 ml) y acetonitrilo (7 ml) a 25 °C, se agitó durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 50 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 26G

- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)-propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 26F en el EJEMPLO 2D.

EJEMPLO 26H

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(metilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 15 Se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano, 1:1 de diclorometano/acetato de etilo y 10 % (NH₃ 7 M en metanol) en metanol el EJEMPLO 26G. Se trató una mezcla de la base libre en diclorometano a 25 °C con 1:1 de HCl 2 M/dietil éter (10 ml), se agitó durante 18 horas y se concentró. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (s, 1H), 10,94 (m, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,37 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 7,11 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 2H), 3,39 (m, 8H), 3,27 (m, 3H), 2,94 (m, 3H), 2,11 (m, 2H).
- 20

EJEMPLO 27A

Se trató con cloroformiato de isobutilo (4,1 ml) una mezcla de Fmoc-D-Asp(O-terc-butil)-OH (10,25 g) y NMM (2,8 ml) en DME (30 ml) a -15 °C, se agitó durante 10 minutos y se filtró. El filtrado se enfrió hasta 0 °C, se trató con NaBH₄ (2,84 g) en agua (15 ml), se agitó durante 5 minutos, se trató con agua, se agitó a 25 °C durante 3 horas y se filtró.

25 EJEMPLO 27B

Se agitó durante 5 horas una mezcla del EJEMPLO 27A (9,5 g), disulfuro de difenilo (7,86 g) y tributilfosfina (7,28 g) en tolueno (200 ml) a 80 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % al 20 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 27C

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 27B en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 27D

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)-propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 27C en el EJEMPLO 2D.

EJEMPLO 27E

- 35 ácido (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butanoico

Se trató con TFA (5 ml) el EJEMPLO 27D (1 g) en diclorometano (5 ml) a 25 °C, se agitó durante 3 horas y se concentró. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,55-7,35 (m, 7H), 7,27-7,11 (m, 6H), 6,91 (d, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,39 (2, 2H), 3,31 (s, 8H), 3,26 (m, 2H), 2,81 (d, 2H).

40 EJEMPLO 28

(3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-isopropil-4-(fenilsulfanil)butanamida

- 45 Se trató con HATU (92 mg) e isopropilamina (50 µl) una mezcla del EJEMPLO 27E (160 mg) y N-metil-morfolina (27 µl) en DMF (1 ml) a 25 °C, se agitó durante 5 horas, se trató con acetato de etilo (200 ml), se lavó con 1 % de HCl, NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano, (1:1) diclorometano/acetato de etilo y 5 % de

ES 2 697 403 T3

metanol/diclorometano. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 6H), 6,92 (d, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,40 (m, 10H), 3,34 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 0,98 (d, 3H), 0,91 (d, 3H).

EJEMPLO 29A

- 5 Se trató con TFA (3 ml) el EJEMPLO 27B (500 mg) en diclorometano (3 ml) a 25 °C, se agitó durante 3 horas y se concentró con un azeótropo de diclorometano.

EJEMPLO 29B

- 10 Se trató con HATU (464 mg) y diisopropilamina (283 µl) una mezcla del EJEMPLO 29A (450 mg) y NMM (140 µl) en DMF (3 ml) a 25 °C, se agitó durante 5 horas, se trató con acetato de etilo, se lavó con 1 % de HCl, NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano, 1:1 de diclorometano/acetato de etilo, 5 % de metanol/diclorometano.

EJEMPLO 29C

- 15 Se trató con borano 2 M·THF en THF (1 ml) el EJEMPLO 29B (200 mg) en THF (5 ml) a 25 °C, se agitó durante 4 horas, se trató con metanol (3 ml) y HCl concentrado (1 ml), se agitó durante 2 horas, se llevó a pH 7 con NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano y 5 % de metanol/diclorometano.

EJEMPLO 29D

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 29C en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 29E

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(diisopropilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)-propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 29D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,88 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,99 (m, 3H), 6,89 (m, 3H), 6,71 (d, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,61 (m, 8H), 3,19 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,77 (m, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,09-0,75 (m, 12H).

EJEMPLO 30A

- 30 Se trató con TFA (25 ml) y agua (2,5 ml) el EJEMPLO 27C (2,2 g) en diclorometano (25 ml) a 0 °C, se agitó a 25 °C durante 2 horas y se concentró con un azeótropo de tolueno.

EJEMPLO 30B

- 35 Se trató con NMM (280 µl) el EJEMPLO 30A (1 g) en DME (25 ml) a 25 °C, se enfrió hasta -10 °C, se trató con cloroformiato de isobutilo (330 µl), se agitó durante 15 minutos, se trató con borohidruro de sodio (277 mg) en agua (10 ml), se agitó durante 45 minutos y se concentró. El concentrado se trató con HCl 0,5 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 2 % de metanol/diclorometano y 4 % de metanol/diclorometano.

EJEMPLO 30C

- 40 Se trató con SO₃·piridina (850 mg) en DMSO (6 ml) una mezcla del EJEMPLO 30B (705 mg) y TEA (740 µl) en diclorometano (8 ml) a 0 °C, se agitó a 25 °C durante 30 minutos, se trató 10 % (peso/volumen) de ácido cítrico acuoso y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 30D

- 45 Se trató con DIEA (44 µl) y triacetoxiborohidruro de sodio (67 mg) el EJEMPLO 30C (100 mg) y clorhidrato de azetidina (20 mg) en acetonitrilo (2 ml) a 25 °C, se agitó durante 16,5 horas, se absorbió sobre gel de sílice, se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % de metanol/diclorometano y 10 % de metanol/diclorometano saturado con NH₃.

EJEMPLO 30E

4-(((1R)-3-(azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)-propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 30D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,35 (m, 14H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,79 (m, 4H), 3,33 (m, 5H), 3,13 (m, 5H), 2,40 (m, 4H), 2,24 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

EJEMPLO 31A

10 Se agitó durante 24 horas una mezcla de 3,6-dioxa-biciclo[3.1.0]hexano (3,44 g) y azida de sodio (5,2 g) en agua (10 ml) a 60 °C y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-40 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 31B

15 Se trató con trietilsilano (4,651 g) una mezcla del EJEMPLO 31A (3,23 g), dicarbonato de di-terc-butilo (8,73 g), y 20 % en peso de hidróxido de paladio sobre carbono (200 mg) en etanol (15 ml) a 25 °C, se agitó a 50 °C durante 16 horas, se filtró y se concentró. El concentrado recristalizó en acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 31C

Se trató con tributilfosfina (2,224 g) una mezcla del EJEMPLO 31B (2,03 g) y disulfuro de difenilo (2,401 g) en tolueno (20 ml) a 25 °C, se agitó durante 16 horas a 80 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0 %-40 % de acetato de etilo/hexanos.

20 EJEMPLO 31D

Se trató con HCl 4 M en dioxano (5 ml) el EJEMPLO 31C (590 mg) en 1:1 de dioxano/diclorometano (8 ml) a 25 °C, se agitó durante 16 horas y se concentró. El concentrado se trituró con dietil éter y se filtró.

EJEMPLO 31E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 31D en el EJEMPLO 21D.

25 EJEMPLO 31F

N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((4-(fenilsulfanil)tetrahidro-3-furanil)amino)bencenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)-propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 31E en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,74 (s a, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (d a, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,08 (t, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,74 (quintet, 1H), 4,45 (q, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,86 (s a, 2H), 3,77 (t, 1H), 3,75 (t, 1H), 3,49 (s a, 4H), 3,12 (s a, 2H), 2,89 (s, 2H).

EJEMPLO 32A

35 Se trató con bromuro de 2-bromobencilo (4,5 g) una mezcla de virutas de magnesio (432 mg) y un cristal de yodo en dietil éter (30 ml) a 25 °C, se agitó durante 3 horas, se enfrió hasta 0 °C, se trató con éster etílico del ácido 4-(4-oxo-piperidin-1-il)benzoico, preparado como se describe en Synthesis 1981, 606-608, (3,7 g) en 1:1 de dietil éter/THF (40 ml), se agitó a 25 °C durante 18 horas, se trató con NH₄Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 50 % de acetato de etilo/hexanos.

40 EJEMPLO 32B

45 Se trató con 60 % de hidruro de sodio aceitoso (288 mg) el EJEMPLO 32A (1,6 g) en THF (20 ml) a 25 °C, se calentó a 50 °C durante 2 horas, se trató con HMPA (3 ml) y yoduro de metilo (3,0 ml), se agitó a reflujo durante 18 horas, se enfrió hasta 0 °C, se trató con NaHSO₄ acuoso y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10 %-15 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 32C (y 25 % (peso/peso) del EJEMPLO 32B)

Se agitó durante 2 días una mezcla del EJEMPLO 32B (640 mg), ácido 4-clorofenil-borónico (465 mg), Pd(dppf)Cl₂ (122 mg) y carbonato de cesio (1,46 g) en DMF (15 ml) a 80 °C y se trató con acetato de etilo y salmuera. La fase

acuosa se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 %-15 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 32D

Este ejemplo se obtuvo sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 32C en el EJEMPLO 2C.

5 EJEMPLO 32E

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitroberizenesulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 32D en el EJEMPLO 2D y se purificó por cromatografía líquida de alta presión en una columna Waters Symmetry C₈ (25 mm × 100 mm, tamaño de partículas de 7 μm) con 10-100 % de acetonitrilo/0,1 % de TFA acuoso durante 8 minutos a un caudal de 40 ml/minuto. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,38 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,28 (m, 7H), 7,15 (m, 4H), 6,82 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,86 (m, 4H), 2,74 (s, 6H), 2,14 (m, 2H), 1,47 (d, 2H), 1,18 (t, 2H).

EJEMPLO 33

15 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida y EJEMPLO 2C por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, y EJEMPLO 32D, respectivamente, en el EJEMPLO 2D y se purificó por cromatografía líquida de alta presión en una columna Waters Symmetry C₈ (25 mm × 100 mm, tamaño de partículas de 7 μm) con 10-100 % de acetonitrilo/0,1 % de TFA acuoso durante 8 minutos a un caudal de 40 ml/minuto. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,30 (m, 7H), 7,14 (m, 4H), 6,82 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 3,19 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,47 (d, 2H), 1,17 (t, 2H).

EJEMPLO 34

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-hidroxi-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se trató con NMM (920 μl) y cloroformiato de isobutilo (1,09 ml) el EJEMPLO 27E (6,7 g) en DME (50 ml) a -15 °C, se agitó durante 20 minutos, se trató con borohidruro de sodio (1,59 g) en agua (10 ml), se agitó durante 30 minutos, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano, 1:1 de diclorometano/acetato de etilo y 10 % de metanol/diclorometano. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,53-7,36 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,19-7,07 (m, 4H), 6,91 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,31 (m, 8H), 3,27 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

EJEMPLO 35A

Se trató con anhídrido para-toluenosulfónico (326 mg), N,N-dimetilaminopiridina (122 mg) y DIEA (350 μl) el EJEMPLO 34 (786 mg) en diclorometano (5 ml) a 25 °C, se agitó durante 18 horas, se trató con acetato de etilo, se lavó con 1 % de HCl, NaHCO_3 saturado y salmuera, y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró.

40 EJEMPLO 35B

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se trató con DIEA (100 μl) y isopropilamina (60 μl) el EJEMPLO 35A (100 mg) en DMF (2 ml) a 25 °C, se agitó a 50 °C durante 18 horas, se trató con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado, agua y salmuera, y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano, 1:1 de diclorometano/acetato de etilo, y 10 % (NH_3 7 M en metanol) en diclorometano. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,40-7,31 (m, 4H), 7,25 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,30 (m, 8H), 3,12 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,16 (m, 6H).

50

EJEMPLO 36A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 2-naftalenoborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 36B

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 36A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 36C

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(2-naftil)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 36B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s a, 1H), 9,98 (a 1H), 9,60 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,49 (tt, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,35 (m, 3H), 7,23 (m, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,99 (s a, 2H), 3,39 (d, 4H), 3,29 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,14 (dd, 2H).

EJEMPLO 37A

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 1-naftalenoborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 37B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 37A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 37C

- 20 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(1-naftil)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 37B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s a, 1H), 9,59 (s a, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,01 (dd, 2H), 7,85 (dd, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,59 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,18 (d, 2R), 7,12 (m, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,75 (s a, 2H), 3,39 (d, 4H), 3,29 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

- 25 EJEMPLO 38A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 3-cianofenilborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 38B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 38A en el EJEMPLO 2C.

- 30 EJEMPLO 38C

N-(4-(4-((3'-ciano(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 38B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s a, 1H), 9,47 (s a, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,86 (dd, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (d, 5H), 6,93 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,39 (d, 4H), 3,15 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,14 (dd, 2H).

EJEMPLO 39A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 3-metoxifenilborónico en el EJEMPLO 2B.

- 40 EJEMPLO 39B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 39A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 39C

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((3'-metoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 39B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s a, 1H), 9,58 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (d, 4H), 6,98 (m, 1H), 6,92 (m, 4H), 4,31 (s a, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,39 (d, 3H), 3,15 (m, 5H), 2,75 (s, 6H), 2,14 (dd, 2H).

5 EJEMPLO 40A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 3-clorofenil-borónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 40B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 40A en el EJEMPLO 2C.

10 EJEMPLO 40C

N-(4-(4-((3'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 40B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s a, 1H), 9,86 (s a, 1H), 9,59 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,49 (m, 5H), 7,34 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (d, 4H), 6,94 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,13 (m, 5H), 2,88 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

EJEMPLO 41A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 2-clorofenilborónico en el EJEMPLO 2B.

20 EJEMPLO 41B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 41A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 41C

N-(4-(4-((2'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 41B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s a, 1H), 10,00 (s a, 1H), 9,59 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,45 (m, 3H), 7,28 (dd, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (d, 4H), 6,94 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,13 (m, 5H), 3,02 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

EJEMPLO 42A

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 3,4-metileno-dioxibencenoborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 42B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 42A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 42C

35 N-(4-(4-(2-(1,3-benzodioxol-5-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)prooil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 42B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s a, 1H), 9,85 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (s a, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (d, 4H), 6,96 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,12 (m, 5H), 2,86 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,14 (dd, 2H).

EJEMPLO 43A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido tiofeno-3-borónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 43B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 43A en el EJEMPLO 2C.

45

EJEMPLO 43C

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(3-tienil)bencil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 43B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (s a, 1H), 9,99 (s a, 1H), 9,62 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (s a, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (d, 5H), 6,95 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,14 (m, 5H), 2,89 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

EJEMPLO 44A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido piridin-3-borónico en el EJEMPLO 2B.

10 EJEMPLO 44B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 44A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 44C

9-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(piridin-3-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 44B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s a, 1H), 9,99 (s a, 1H), 9,66 (s a, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (d, 4H), 6,93 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,14 (m, 5H), 2,92 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

EJEMPLO 45A

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 8-quinolinborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 45B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 45A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 45C

- 25 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(quinolin-8-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 45B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s a, 1H), 9,84 (s a, 1H), 9,61 (s a, 1H), 8,84 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,10 (td, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,56 (m, 3H), 7,35 (dd, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 6,89 (d, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,39 (d, 4H), 3,14 (m, 3H), 2,97 (m, 3H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

EJEMPLO 46A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido benzofurano-2-borónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 46B

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 46A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 46C

N-(4-(4-(2-(1-benzofuran-2-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 46B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 (s a, 1H), 9,81 (s a, 1H), 9,63 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (td, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (d, 4H), 7,01 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,27 (m, 2H), 3,15 (m, 5H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

EJEMPLO 447A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 2-metilfenilborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 447B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 44A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 447C

5 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2'-metil(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 44B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s a, 1H), 9,94 (s a, 1H), 9,73 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,22 (m, 9H), 6,94 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,39 (d, 4H), 3,16 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2R).

10 EJEMPLO 48A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 3-quinolinborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 48B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 48A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 48C

15 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(quinolin-3-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 48B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s a, 1H), 9,93 (s a, 1H), 9,56 (s a, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,68 (td, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (d, 4H), 6,90 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,14 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,13 (dd, 2H).

20 EJEMPLO 49A

Se agitó durante 1 día a 25 °C una mezcla del EJEMPLO 1A (272 mg), 1-bromo-naftaleno-2-carbaldehído (0,409 g), MP-BH₃CN (2,47 mmol/g, 1,41 g) y ácido acético (0,14 g) en 1:1 de metanol/diclorometano (8 ml), se filtró y se concentró. El concentrado se trató con K₂CO₃ acuoso saturado y diclorometano, y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 %-50 % de acetato de etilo/hexanos.

25 EJEMPLO 49B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 49A en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 49C

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 49B en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 49D

N-(4-(4-((1-(4-clorofenil)-2-naftil)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 49C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,05 (s a, 1H), 9,87 (s a, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,28 (d, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,94 (d, 2H), 4,23 (s a, 2H), 3,82 (s a, 4H), 3,67 (dd, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,16 (s a, 2H), 2,97 (s a, 2H).

40 EJEMPLO 50

N-(4-(4-((1-(4-clorofenil)-2-naftil)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 49C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s a, 1H), 9,97 (s a, 1H), 9,56 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,61 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,95 (d, 2H), 4,25 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,14 (m, 5H), 2,94 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,15 (dd, 2H).

45

EJEMPLO 51

N-(4-(4-((1-(4-clorofenil)-2-naftil)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 49C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)-propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (s a, 1H), 9,89 (s a, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,15 (d, 4H), 6,95 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,62 (m 3H), 3,41 (d, 5H), 3,18 (m, 5H), 3,01 (s a, 4H), 2,19 (dd, 2H).

EJEMPLO 52A

Se agitó durante 3 días una mezcla de 6-oxa-biciclo[3.1.0]hexano (1,68 g) y NaN₃ (2,6 g) en agua (5 ml) a 60 °C. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, y el extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice 0-40 % de acetato de etilo/hexanos.

15 EJEMPLO 52B

Se agitó durante 16 horas una mezcla del EJEMPLO 52A (1,017 g), dicarbonato de di(terc-butilo) (2,619 g), Pd(OH)₂ (100 mg) y trietilsilano (1,395 g) en etanol (15 ml) a 50 °C, se concentró parcialmente, y se repartió entre acetato de etilo y agua. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10-60 % de acetato de etilo/hexanos.

20 EJEMPLO 52C

Se trató con tri-n-butilfosfina (243 mg) una mezcla del EJEMPLO 52B (0,201 g) y disulfuro de difenilo (262 mg) en tolueno (2 ml) a 25 °C, se agitó durante 16 horas a 80 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice 0-30 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 52D

25 Se agitó durante 3 horas una mezcla del EJEMPLO 52C (0,325 g) y HCl 4 M en dioxano (2,5 ml) en diclorometano (3 ml) a 25 °C y parcialmente se concentró. El concentrado se trató con dietil éter y se filtró.

EJEMPLO 52E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 52D en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 52F

30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)ciclopentil)amino)benzenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)-propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 52E, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s a, 1H), 9,77 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,39 (td, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,17 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 4,32 (s a, 2H), 4,10 (s a, 2H), 4,09 (quintuplete, 1H), 3,85 (q, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,25 (s a, 2H), 3,10 (s a, 2H), 2,89 (s a, 2H), 2,25 (sextuplete, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,64 (m, 2H).

EJEMPLO 53

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)ciclopentil)amino)benzenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 52E, en el EJEMPLO 32E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,94 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 7,16 (m, 4H), 6,82 (d, 2H), 4,09 (quintuplete, 1H), 3,84 (q, 1H), 3,39 (d, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,83 (t, 1H), 2,25 (sextuplete, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,47 (d, 2H), 1,17 (m, 2H).

45 EJEMPLO 54

N-(4-(4-((4'-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe

en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 4C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,06 (s a, 1H), 9,72 (s a, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,52 (s a, 2H), 7,41 (dd, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,24 (s a, 2H), 3,80 (s a, 2H), 3,66 (q, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,14 (s a, 2H), 2,86 (s a, 2H).

5 EJEMPLO 55A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 3,4-diclorofenilborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 55B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 55A en el EJEMPLO 2C.

10 EJEMPLO 55C

N-(4-(4-((3',4'-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-2-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 55B y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,05 (s a, 1H), 9,71 (s a, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,26 (tt, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,94 (d, 2H), 4,28 (s a, 2H), 3,85 (s a, 2H), 3,67 (q, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,12 (s a, 2H), 2,93 (s a, 2H).

EJEMPLO 56

20 N-(4-(4-((3',4'-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-9-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 55B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s a, 1H), 9,94 (s a, 1H), 9,64 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,95 (d, 2H), 4,31 (s a, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,93 (s a, 2H), 3,39 (d, 3H), 3,14 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

EJEMPLO 57

N-(4-(4-((3',4'-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 55B y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s a, 1H), 10,32 (s a, 1H), 9,98 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 6,94 (d, 2H), 4,25 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,63 (m, 3H), 3,40 (d, 5H), 3,19 (m, 4H), 3,02 (a, s, 4H), 2,18 (dd, 2H).

EJEMPLO 58A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-trifluorometilfenilborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 58B

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 58A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 58C

3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 58B y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s a, 1H), 9,85 (s a, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,78 (s a, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,26 (t, 2H), 7,19 (t, 2H), 6,93 (d, 2H), 4,30 (s a, 2H), 4,00 (s a, 4H), 3,67 (q, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,10 (s a, 2H), 2,94 (s a, 2H).

EJEMPLO 59

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 58B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s a, 1H), 10,01 (s a, 1H), 9,60 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,78 (s a, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 4,25 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,98 (s a, 2H), 3,39 (d, 3H), 3,13 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

EJEMPLO 60

10 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'(trifluorometil)(1,1*-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenenosulfonamida por el EJEMPLO 58B y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s a, 1H), 9,99 (s a, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,79 (s a, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 4,32 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,62 (m, 3H), 3,40 (m, 5H), 3,20 (m, 4H), 3,02 (s a, 4H), 2,18 (dd, 2H).

EJEMPLO 61A

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-trifluorometoxiborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 61B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 61A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 61C

25 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'(trifluorometoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenenosulfonamida por el EJEMPLO 61B y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,05 (s a, 1H), 9,78 (s a, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,75 (s a, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (m; 3H), 7,26 (t, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 4,30 (s a, 2H), 3,98 (s a, 4H), 3,67 (q, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,11 (s a, 2H), 2,89 (s a, 2H).

EJEMPLO 62

3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'(trifluorometoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 61B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s a, 1H), 10,05 (s a, 1H), 9,62 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,76 (s a, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 4,31 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,82 (s a, 2H), 3,39 (d, 3H), 3,13 (m, 5H), 2,92 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

EJEMPLO 63

40 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'(trifluorometoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenenosulfonamida por el EJEMPLO 61B y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,13 (s a, 1H), 9,99 (s a, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,76 (s a, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 4,30 (s a, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,63 (m, 3H), 3,40 (m, 5H), 3,20 (m, 4H), 3,02 (s a, 4H), 2,18 (dd, 2H).

EJEMPLO 64A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-fenoxifenilborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 64B

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 64A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 64C

3-nitro-N-(4-(4-((4'-fenoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 64B y 3-nitro-4-((2-fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D.

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,05 (s a, 1H), 9,76 (s a, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,73 (s a, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (m, 7H), 7,26 (t, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,07 (m, 4H), 6,94 (d, 2H), 4,36 (s a, 2H), 3,80 (s a, 4H), 3,67 (q, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,15 (s a, 2H), 2,87 (s a, 2H).

EJEMPLO 65

4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-fenoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 64B y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s a, 1H), 9,98 (s a, 2H), 8,56 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,73 (s a, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,38 (m, 5H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (m, 5H), 7,07 (d, 4H), 6,95 (d, 2H), 4,31 (s a, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,63 (m, 3H), 3,40 (m, 5H), 3,19 (m, 4H), 3,02 (s a, 4H), 2,18 (dd, 2H).
- 25

EJEMPLO 66A

- 30 Se trató con tributilfosfina (9,16 g) ADDP (11,43 g) en THF (100 ml) a 25 °C, se agitó durante 10 minutos, se trató con éster ciclohexílico de ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-hidroxibutírico (9,1 g), preparado como se describe en Tet. Lett. (1995), 36(8), 1223, en THF (20 ml) y tiofenol (6,61 g), se agitó durante 2 días, se trató con dietil éter y se filtró. El filtrado se concentró, y el concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-15 % de acetato de etilo/hexano.

EJEMPLO 66B

Se agitó durante 5 horas una mezcla del EJEMPLO 66A (7,1 g) y HCl 4 M en dioxano (30 ml) y se concentró.

EJEMPLO 66C

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 66B en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 66D

- 40 Se agitó durante 18 horas a 25 °C una mezcla del EJEMPLO 66C (8,341 g) y hidróxido de litio (1,426 g) en 1:1 de THF/agua (100 ml), se concentró parcialmente, se trató con agua (250 ml), se lavó con diclorometano/acetato de etilo, se acidificó con HCl 12 M hasta pH 2 y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 66E

Se trató con cloroformiato de isobutilo (2,14 ml) una mezcla del EJEMPLO 66D (6,42 g) y NMM (1,67 g) en DME (70 ml) a 0-5 °C, se agitó durante 5 minutos, se trató con dimetilamina 2 M en THF (40 ml), se agitó a 25 °C, se concentró y se filtró.

- 45 EJEMPLO 66F

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 66E en el EJEMPLO 18F.

EJEMPLO 66G

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 66F en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s a, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,47 (s, 4H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,24 (t, 3H), 7,16 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 4,07 (s a, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,14 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 2,63 (s, 6H), 2,40 (m, 4H), 2,08 (m, 2H).

EJEMPLO 67A

- 10 Se trató con tributilfosfina (13.55 g) ADDP (16.94 g) en THF (90 ml) a 25 °C, se agitó durante 10 minutos, se trató con éster terc-butílico de ácido (2-hidroxi-1,1-dimetiletil)carbámico (8,47 g), preparado como se describe en Synlett. (1997), (8), 893-894, en THF (30 ml) y tiofenol (7,38 g), se agitó durante 1 día, se trató con dietil éter y se filtró. El filtrado se concentró, y el concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-15 % de acetato de etilo/hexanos.

15 EJEMPLO 67B

Se agitó durante 18 horas una mezcla del EJEMPLO 67A (0,562 g) y 80 % de ácido monoperoxitálico de magnesio (1,36 g) en THF (10 ml), se trató con diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10-50 % de acetato de etilo/hexanos.

20 EJEMPLO 67C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 66A por el EJEMPLO 67B en el EJEMPLO 66B.

EJEMPLO 67D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 67C en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 67 E

- 25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 67D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (s a, 1H), 9,69 (s a, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,71 (dd, 2H), 7,64 (td, 2H), 7,52 (d, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,23 (tt, 1H), 7,16 (tt, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,30 (s a, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,84 (s a, 2H), 3,13 (s a, 4H), 2,86 (s a, 2H), 1,62 (s, 6H).

EJEMPLO 68A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 2,4-diclorofenilborónico en el EJEMPLO 2B.

35 EJEMPLO 68B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 68A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 68C

N-(4-(4-((2',4'-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 68B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s a, 1H), 9,89 (s a, 1H), 9,56 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,13 (m, 4H), 6,94 (d, 2H), 4,26 (s a, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,38 (d, 3H), 3,13 (m, 7H), 2,74 (s, 6H), 2,14 (dd, 2H).

EJEMPLO 69A

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido tiofeno-2-borónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 69B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 69A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 69C

5 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(2-tienil)encil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 69B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (s a, 1H), 9,95 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,96 (d, 2H), 4,41 (s a, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,38 (d, 3H), 3,13 (m, 7H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

10 EJEMPLO 70A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-cloro-2-metilfenilborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 70B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 70A en el EJEMPLO 2C.

15 EJEMPLO 70C

N-(4-(4-((4'-cloro-2'-metil(1,1'-bifenil)-2-il-)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 70B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (m, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,77 (d, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,12 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,85 (m, 7H), 3,38 (d, 2H), 3,11 (m, 6H), 2,74 (s, 6H), 2,14 (dd, 2H), 1,96 (s, 3H).

EJEMPLO 71A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 2,4-difluorofenilborónico en el EJEMPLO 2B.

25 EJEMPLO 71B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 71A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 71C

N-(4-(4-((2',4'-difluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 71B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s a, 1H), 9,53 (s a, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,54 (quintuplete, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,15 (m, 6H), 6,93 (d, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,38 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,13 (dd, 2H).

EJEMPLO 72A

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 66A por éster terc-butílico de ácido (2-benzenosulfoniletil)carbámico, preparado como se describe en el documento WO2001-US11395, en el EJEMPLO 66B.

EJEMPLO 72B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 72A en el EJEMPLO 21D.

40 EJEMPLO 72C

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmethy)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfonil)etil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 72B en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s a, 1H), 9,60 (s a, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,75 (d, 3H), 7,67 (tt, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,48

(m, 4H), 7,37 (m, 3H), 7,13 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,40 (s a, 2H), 3,82 (s a, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,29 (s a, 2H), 3,13 (s a, 2H), 2,81 (s a, 2H).

EJEMPLO 73

5 N-(4-(4-((4'-cloro)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfonil)etil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 72B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s a, 1H), 9,52 (s a, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,46 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,38 (s a, 2H), 3,92 (s a, 2H), 3,78 (s, 4H), 3,26 (s a, 2H), 3,09 (s a, 2H), 2,86 (s a, 2H).

EJEMPLO 74

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((4-(fenilsulfanil)tetrahidro-3-furanil)amino)bencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)-amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 31E en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,06 (s a, 1H), 9,88 (s a, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,46 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,07 (t, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,73 (quintuplete, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,24 (s a, 2H), 4,17 (dd, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,24 (s a, 4H), 2,88 (s a, 4H),

EJEMPLO 75A

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 5-metiltiofeno-2-borónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 75B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 75C

25 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(5-metil-2-tienil)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 75B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s a, 1H), 10,00 (s a, 1H), 9,58 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,70 (s a, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,23 (d, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,86 (m, 1H), 4,40 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,13 (m, 3H), 2,99 (s a, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,15 (dd, 2H).

EJEMPLO 76A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 67A por el EJEMPLO 31C en el EJEMPLO 67B.

EJEMPLO 76B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 66A por el EJEMPLO 76A en el EJEMPLO 66B.

EJEMPLO 76C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 76B en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 76D

N-(4-(4-((4'-cloro)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((4-(fenilsulfonil)tetrahidro-3-furanil)amino)bencenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 76C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s a, 1H), 9,87 (s a, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,77 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,71 (dd, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 4,88 (sextuplete, 1H), 4,80 (quintuplete, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,28 (s a, 2H), 4,23 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,14 (s a, 2H), 2,96 (s a, 4H).

45

EJEMPLO 77

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((4-(fenilsulfonil)tetrahidro-3-furanil)amino)bencenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 76c en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (s a, 1H), 9,90 (s a, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,77 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,71 (dd, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,48 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 4,88 (sextuplete, 1H), 4,80 (quintuplete, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,30 (s a, 2H), 4,22 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,17 (s a, 2H), 2,89 (s a, 4H).

EJEMPLO 78

- 10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1-metil-4-(fenilsulfanil)pirrolidin-3-il)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 49A por el EJEMPLO 832175D en el EJEMPLO 49B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (s a, 1H), 10,46 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,40 (t, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 6,92 (d, 2H), 4,69 (s a, 1H), 4,25 (s a, 2H), 3,97 (s a, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,29 (s a, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,75 (s a, 2H).

EJEMPLO 79

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 837538C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,21 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,21 (s a, 4H), 2,82 (s a, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,32 (s a, 4H), 2,20 (s a, 2H), 2,17 (s a, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,67 (m, 4H).
- 25

EJEMPLO 81A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por 4-bromofenilborónico ácido en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 81B

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 81A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 81C

N-(4-(4-((4'-bromo(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 81B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,06 (s a, 1H), 9,79 (s a, 1H), 9,47 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,69 (s a, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 4,29 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,77 (s a, 2H), 3,14 (m, 3H), 2,74 (s, 6H), 2,14 (dd, 2H).

EJEMPLO 82A

- 40 Se trató con isopropóxido de titanio (0,53 ml) y bromuro de etilmagnesio 3 M en dietil éter (1,2 ml) 4'-cloro-bifenil-2-carbonitrilo, preparado como se describe en J. Org. Chem. (1984), 49(9), 1594-1603), (0,35 g) en dietil éter (25 ml) a -75 °C, se agitó durante 10 minutos, se agitó a 25 °C durante 1 hora, se trató con BF₃-eterato de dietilo (0,41 ml), se agitó durante 1 hora, se trató con HCl 1 M (5 ml), luego 10 % de NaOH (15 ml) y se extrajo con dietil éter. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice 10 %-50 % de acetato de etilo/hexanos).

- 45 EJEMPLO 82B

- 50 Se agitó durante 30 minutos una mezcla de éster etílico de ácido 4-(bis(2-metanosulfoniloxietil)-amino)benzoico, preparado como se describe en J. Med. Chem. (1977), 21(1), 16-26, (80,6 mg), EJEMPLO 82A (58,5 mg) y carbonato de potasio (69,1 mg) en acetonitrilo (5 ml) en un reactor de microondas a 160 °C, se trató con acetato de etilo (10 ml), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10-30 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 82C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 82B en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 82D

5 N-(4-(4-(1-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)ciclopropil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 82C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s a, 1H), 9,49 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,47 (m, 5H), 7,38 (m, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,14 (m, 5H), 6,89 (d, 2H), 4-18 (m, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,20 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,44 (s a, 4H), 2,13 (dd, 2H), 1,01 (s a, 2H), 0,82 (s a, 2H).

10 EJEMPLO 83A

Se agitó durante 18 horas a 25 °C una mezcla de dimetilamina 2 M en THF (27 ml), ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-feniltiopropiónico (5,8 g), HoBT (2,67 g) y EDAC·HCl (5,2 g) en THF (50 ml), se trató con agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 15-50 % de acetato de etilo/hexanos.

15 EJEMPLO 83B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 83A en el EJEMPLO 18C.

EJEMPLO 83C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 83B en el EJEMPLO 18F.

EJEMPLO 83D

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 83C en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 83E

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 837538C y EJEMPLO 83D, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 9,36 (s a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,17 (m, 4H), 7,09 (m, 2H), 6,96 (d, 2H), 4,67 (m, 1H), 3,89 (s a, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,16 (s a, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,26 (s a, 2H), 2,21 (s a, 2H), 1,71 (s a, 4H).

30 EJEMPLO 84

N-14-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenil-sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 83D en el EJEMPLO 2D.

35 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s a, 1H), 9,94 (s a, 1H), 9,42 (s a, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,73 (s a, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,29 (s a, 2H), 3,85 (s a, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,43 (d, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,12 (s a, 4H), 2,87 (s a, 3H), 2,82 (s, 3H).

EJEMPLO 85A

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo la dimetilamina por dietilamina en el EJEMPLO 83A.

EJEMPLO 85B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 85A en el EJEMPLO 18C.

EJEMPLO 85C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 85B en el EJEMPLO 18F.

45

EJEMPLO 85D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 85C en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 85E

5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 85D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (s a, 1H), 9,99 (s a, 1H), 9,02 (s a, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (s a, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,10 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,26 (s a, 2H), 3,85 (s a, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,36 (dd, 2H), 3,15 (m, 6H), 2,92 (s a, 4H), 1,19 (m, 6H).

EJEMPLO 86A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la dimetilamina por morfolina en el EJEMPLO 83A.

EJEMPLO 86B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 86A en el EJEMPLO 18C.

15 EJEMPLO 86C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 86B en el EJEMPLO 18F.

EJEMPLO 86D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 86C en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 86E

20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 86D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,13 (s a, 1H), 9,95 (s a, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,74 (s a, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,59 (s a, 1H), 4,29 (s a, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,12 (s a, 6H), 2,90 (s a, 3H).

EJEMPLO 87

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 837538C y EJEMPLO 85D, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,16 (s a, 1H), 9,67 (s a, 1H), 9,06 (s a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,10 (m, 3H), 6,96 (d, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,88 (s a, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,59 (s a, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,80 (s a, 2H), 2,27 (s a, 2H), 2,22 (s a, 2H), 1,71 (s a, 4H), 1,19 (dd, 6H).

EJEMPLO 88

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 837538C y EJEMPLO 86D, respectivamente, en el EJEMPLO 2D.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (s a, 1H), 9,97 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,25 (d, 1H); 7,17 (m, 5H), 7,09 (m, 2H), 6,96 (d, 2H), 4,58 (m, 1H), 3,90 (s a, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,17 (s a, 4H), 2,80 (s a, 2H), 2,26 (s a, 2H), 2,22 (s a, 2H), 1,71 (s a, 4H).

45

EJEMPLO 89

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(ciclopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

5 Se trató con DIEA y ácido acético hasta pH 5-6 una mezcla del EJEMPLO 833566 (44,9 mg) y 2,47 mmol/g de $\text{MP-BH}_3\text{CN}$ (0,81 g) en 1:1 de diclorometano/metanol a 25 °C (4 ml), se agitó durante 18 horas, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía sobre C-18 con 30-100 % de acetonitrilo/agua/0,1 % de TFA. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s a, 1H), 9,76 (s a, 1H), 9,18 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,41 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,33 (s a, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,85 (s a, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 0,81 (m, 4H).

10 EJEMPLO 90A

15 Se trató con bromuro de 2-fenilbencilo (1,48 g) en dietil éter (10 ml) una mezcla de virutas de magnesio (0,144 g) y un cristal de yodo a 25 °C, se agitó durante 3 horas, se enfrió hasta 0 °C, se trató con éster etílico de ácido 4-(4-oxo-piperidin-1-il)benzoico, preparado como se describe en J. Het. Chem. 1969, 6, 941, (1,48 g) en dietil éter (5 ml) y THF (5 ml), se agitó a 25 °C durante 18 horas y se trató con acetato de etilo y NH_4Cl acuoso. El extracto se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 25 % de acetato de etilo/hexano.

EJEMPLO 90B

20 Se trató con 60 % de NaH aceitoso (0,24 g) el EJEMPLO 90A (0,27 g) en THF (10 ml) a 25 °C, se agitó durante 2 horas a 50 °C, se trató con HMPA (2 ml) y yoduro de metilo (2 ml), se calentó a reflujo durante 18 horas, se enfrió hasta 0 °C y se trató con acetato de etilo y NaHSO_4 acuoso. El extracto se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 90C

25 Se agitó durante 18 horas una mezcla del EJEMPLO 90B (0,09 g) y LiOH 1 M (1 ml) en dioxano (5 ml) a 60 °C y se concentró. El concentrado en agua se trató con HCl 2 M y se filtró.

EJEMPLO 90D

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 90C en el EJEMPLO 2D. $^1\text{H RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 11,95 (s a, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,30 (m, 10H), 7,15 (m, 4H), 6,82 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,88 (m, 4H), 2,74 (d, 6H), 2,14 (q, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,18 (m, 2H).

EJEMPLO 91A

35 Se trató con bromuro de 2-bromobencilo (4,5 g) en dietil éter (30 ml) una mezcla de virutas de magnesio (0,432 g) y un cristal de yoduro a 25 °C, se agitó durante 3 horas; se enfrió hasta 0 °C, se trató con éster etílico de ácido 4-(4-oxo-piperidin-1-il)benzoico, preparado como se describe en J. Het. Chem. 1969, 6, 941, (3,7 g) en dietil éter (20 ml) y THF (10 ml), se agitó a 25 °C durante 18 horas y se trató con acetato de etilo y NH_4Cl acuoso. El extracto se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 50 % de acetato de etilo/hexano.

40 EJEMPLO 91B

45 Se trató con 60 % de NaH aceitoso (0,288 g) el EJEMPLO 91A (1,6 g) en THF (20 ml) a 25 °C, se agitó durante 2 horas a 50 °C, se trató con HMPA (3 ml) y yoduro de metilo (3 ml), se agitó a reflujo durante 18 horas, hasta 0 °C, y se trató con acetato de etilo y NaHSO_4 acuoso. El extracto se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10-15 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 91C

Se agitó durante 18 horas una mezcla del EJEMPLO 91B (0,6 g) y LiOH 1 M (5 ml) en dioxano (5 ml) a 60 °C y se concentró. El concentrado en agua se trató con HC 2 M y se filtró.

EJEMPLO 91D

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 91C en el EJEMPLO 2D.

EJEMPLO 91E

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-metoxi-4-(2-(piridin-3-il)encil)piriperidin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

- 5 Se agitó durante 2 días una mezcla del EJEMPLO 91D (0,08 g), ácido 3-piridinborónico (0,04 g), Pd(dppf)₂Cl₂ (0,01 g) y Cs₂CO₃ (0,1 g) en DMF (1 ml) a 80 °C y se trató con acetato de etilo y salmuera. El extracto se extrajo con acetato de etilo, y los extractos se combinaron y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía líquida de alta presión en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm × 100 mm, tamaño de partículas de 7 µm) con 10-100 % de acetonitrilo/0,1 % de TFA acuoso durante 8 minutos a un caudal de 40 ml/minuto. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,44 (s, 1H), 8,64 (d, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,23 (m, 3H), 7,13 (m, 4H), 6,83 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (m, 4H), 2,74 (d, 6H), 2,14 (q, 2H), 1,49 (d, 2H), 1,20 (dt, 2H).

EJEMPLO 92

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-metoxi-4-(2-(piridin-4-il)encil)piriperidin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 3-piridinborónico por ácido 4-piridinborónico en el EJEMPLO 91. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,75 (d, 2H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,23 (d, 2H), 7,13 (m, 4H), 6,83 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,86 (m, 4H), 2,74 (d, 6H), 2,14 (q, 2H), 1,49 (d, 2H), 1,20 (dt, 2H).

EJEMPLO 93

- 20 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-metoxi-4-(2-(2-tienil)encil)piriperidin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

- Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 3-piridinborónico por ácido tiofeno-2-borónico en el EJEMPLO 91. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,3 (m, 8H), 7,17 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,71 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,43 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,55 (d, 2H), 1,30 (dt, 2H).

EJEMPLO 94

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-metoxi-4-(2-(3-tienil)encil)piriperidin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 3-piridinborónico por ácido tiofeno-3-borónico en el EJEMPLO 91.

- 30 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,28 (m, 7H), 7,16 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,71 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,45 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,49 (d, 2H), 1,25 (dt, 2H).

EJEMPLO 95A

- 35 Se trató con hidruro de litio y aluminio (3,8 g) en dietil éter (25 ml) durante 1 hora N-metil-2,2,2-trifluoroacetamida (6,35 g) en dietil éter (25 ml) a -15 °C, se agitó durante 2 horas, se agitó a 25 °C durante 16 horas, se enfrió hasta 0 °C, se trató con agua y se destiló a 34-36 °C. El destilado se trató con HCl y se filtró.

EJEMPLO 95B

4-(((1R)-3-(azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piriperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por el EJEMPLO 95A en el EJEMPLO 28. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,82 (d, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,35 (m, 10H), 3,04 (s, 3H), 2,42 (m, 4H).

EJEMPLO 96A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 2,2,2-trifluoroetilamina en el EJEMPLO 28.

- 45 EJEMPLO 96

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piriperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propil)amino)bencenosulfonamida

Se trató con el EJEMPLO 96A (110 mg) en THF (2 ml) a 25 °C borano-sulfuro de dimetilo (0,37 ml), durante 5 horas, se trató con metanol y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC con 0-70 % de acetonitrilo/agua/0,1 % de TFA. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,35 (m, 4H), 7,15 (m, 6H), 6,92 (d, 2H), 4-46 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,5 (m, 12H), 2,42 (m, 4H).

5 EJEMPLO 97A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 100A por trifluoroacetamida de metilo en el EJEMPLO 100B.

EJEMPLO 97B

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina y EJEMPLO 27E por el EJEMPLO 97A y EJEMPLO 30A en el EJEMPLO 28.

10 EJEMPLO 97C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 96A por el EJEMPLO 97B en el EJEMPLO 96.

EJEMPLO 97D

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 97C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,71 (m, 3H), 7,55 (m, 3H), 7,41 (d, 2H), 7,29 (m, 5H), 7,11 (d, 2H), 4,46 (s a, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,75 (m, 12H), 3,31 (q, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,09 (m, 2H).

EJEMPLO 98

- 20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 32D y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,30 (m, 7H), 7,14 (m, 4H), 6,82 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 3,19 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,47 (d, 2H), 1,17 (t, 2H).

EJEMPLO 99

- 30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 32D y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,28 (m, 6H), 7,16 (m, 3H), 6,81 (d, 2H), 3,66 (q, 2H) 3,41 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,18 (dt, 2H).

EJEMPLO 100A

Se trató con etilamina durante 40 minutos anhídrido trifluoroacético (15 g) en dietil éter (80 ml) a -10 °C y se destiló a vacío a 68 °C.

40 EJEMPLO 100B

Se trató con hidruro de litio y aluminio (4,17 g) en dietil éter (25 ml) durante 1 hora el EJEMPLO 100A (7,8 g) en dietil éter (25 ml) a -15 °C, se agitó durante 2 horas, luego a 25 °C durante 16 horas, se enfrió hasta 0 °C, se trató con agua (10 ml), 15 % de NaOH (10 ml), y agua (30 ml), se agitó a durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El filtrado se trató con HCl y se filtró.

45 EJEMPLO 100C

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina y EJEMPLO 27E por el EJEMPLO 100B y EJEMPLO 30A en el EJEMPLO 28.

EJEMPLO 100D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 96A por el EJEMPLO 100C en el EJEMPLO 96.

EJEMPLO 100E

5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 100D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (s a, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,46 (m, 5H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,12 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,35 (m, 6H), 3,13 (q, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,56 (q, 2H), 2,40 (s, 4H), 1,90 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

EJEMPLO 101

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 2-fluoroetilamina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 2H), 8,53 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,52 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,15 (m, 5H), 6,92 (d, 2H), 4,71 (t, 1H), 4,61 (t, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,38 (d, 2H), 3,25 (m, 12H), 2,11 (m, 2H).

EJEMPLO 102

20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 2,2-difluoroetilamina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,15 (s, 2H), 8,53 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,15 (m, 5H), 6,92 (d, 2H), 6,36 (tt, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 3,49 (t, 2H), 4,39 (d, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,13 (m, 2H).

EJEMPLO 103A

Se agitó bajo H₂ (balón) durante 18 horas una mezcla del EJEMPLO 2 (250 mg) y 10 % de Pd sobre carbono (100 mg) en metanol (5 ml) y acetato de etilo (5 ml) a 25 °C, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró.

EJEMPLO 103B

30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)-1H-benzimidazol-5-sulfonamida

Se agitó durante 3 horas una mezcla del EJEMPLO 103A (0,06 g) en 80 % de ácido fórmico (3 ml) a 100 °C y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía líquida de alta presión en una columna Waters Symmetry C₈ (25 mm × 100 mm, tamaño de partículas de 7 μm) con 10-100 % de acetonitrilo/0,1 % de TFA acuoso durante 8 minutos a un caudal de 40 ml/minuto. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,52 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,76 (m, 1H), 3,85 (m, 6H), 3,66 (d, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,71 (s, 6H), 2,45 (m, 2H).

EJEMPLO 104

40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-sulfonamida

Se trató con NaNO₂ (7,2 mg) en agua (0,38 ml) una mezcla del EJEMPLO 103A (0,06 g) y HCl 12 M (0,56 ml) en ácido acético (2 ml) a 0 °C, se agitó durante 2 horas y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía líquida de alta presión en una columna Waters Symmetry C₈ (25 mm × 100 mm, tamaño de partículas de 7 μm) con 10-100 % de acetonitrilo/0,1 % de TFA acuoso durante 8 minutos a un caudal de 40 ml/minuto. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,50 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,04 (m, 5H), 6,92 (d, 2H), 5,24 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,45 (m, 6H), 3,15 (m, 4H), 2,71 (s, 6H).

EJEMPLO 105A

Se trató con NH₃ 7 M en metanol (8,1 ml) cloruro de 3-ciano-4-fluorobencenosulfonilo (5 g) en diclorometano (110 ml) a -78 °C, se agitó a -20 °C y se acidificó con HCl 1 M. La fase acuosa se separó y se extrajo con

diclorometano. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se recrystalizó en hexano/acetato de etilo.

EJEMPLO 105B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18C con el EJEMPLO 18E en el EJEMPLO 18F.

5 EJEMPLO 105B

Se agitó durante 16 horas una mezcla del EJEMPLO 105A (0,5 g), EJEMPLO 105B (0,5 g) y DIEA (0,8 ml) en THF (6 ml) a 80 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % de metanol/diclorometano.

EJEMPLO. 105C

- 10 Se agitó durante 6 horas una mezcla del EJEMPLO 105B (0,05 g) y KOH (0,031 g) en terc-butanol (2 ml) a reflujo y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5-10 % de metanol/diclorometano.

EJEMPLO 105D

- 15 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzamida

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 105C en el EJEMPLO 2D. ¹M RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,82 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,45 (m, 6H), 3,15 (m, 4H), 2,74 (s, 6H), 2,10 (m, 1H), 1,96 (m, 1H).

EJEMPLO 106B

Se agitó durante 16 horas una mezcla del EJEMPLO 1A (1,5 g), cloruro de 2-bromobenzoilo (1,5 g) y DIEA (2 ml) en THF (20 ml) a 25 °C, se filtró y se concentró.

EJEMPLO 106C

- 25 Se agitó en un reactor de microondas durante 20 minutos el EJEMPLO 106B (0,3 g), ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborónico (0,146 g), PdCl₂(PPh₃)₄ (0,03 g) y Na₂CO₃ 2 M (0,4 ml) en 7:3:2 de DME/agua/etanol (3 ml) a 150 °C en un tubo de reacción de microondas de 10 ml, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5-50 % de acetato de etilo/hexanos.

30 EJEMPLO 106D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 106C en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 106E

N-(4-(4-((4'-(dimetilamino)(1,1'-bifenil)-2-il)carbonil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 106D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,30 (m, 11H), 6,80 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 3,04 (m, 6H), 2,78 (s, 6H), 2,74 (d, 6H), 2,14 (m, 2H).

EJEMPLO 107A

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborónico por ácido 4-(metilsulfanil)fenilborónico en el EJEMPLO 106C.

EJEMPLO 107B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 107A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 107C

- 45 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(metilsulfanil)(1,1'-bifenil)-2-il)carbonil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 107B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,33 (m, 5H), 7,17 (m, 5H), 6,83 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,97 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,73 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,14 (m, 2H).

5 EJEMPLO 108A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborónico por ácido 4-clorofenilborónico en el EJEMPLO 106C.

EJEMPLO 108B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 108A en el EJEMPLO 2C.

10 EJEMPLO 108C

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4'-((4'-(metilsulfanil)(1,1'-bifenil)-2-il)carbonil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 108B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,49 (m, 8H), 7,17 (m, 5H), 6,83 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,99 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,74 (d, 6H), 2,14 (m, 2H).

EJEMPLO 109

N-(4-(4'-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-ciano-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 105B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,70 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,27 (m, 4H), 7,14 (d, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,00 (m, 5H), 6,91 (m, 1H), 6,67 (d, 2H), 6,37 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,89 (m, 4H), 2,58 (s, 6H), 1,84 (m, 2H).

EJEMPLO 110A

25 Se agitó durante 12 horas éster metílico de ácido 3,4-dihidroxi-butírico, preparado como se describe en Chem. Lett., 1984, 1389, (510 mg), en dimetilamina en THF (19 ml) en un tubo cerrado a 80 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-20 % de metanol/diclorometano.

EJEMPLO. 110B

30 Se trató con 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (377 mg) una mezcla del EJEMPLO 110A (200 mg), bencenotiol (153 µl) y tributilfosfina (372 µl) en THF (10 ml) a 0 °C, se agitó a 25 °C durante 12 horas y se trató con acetato de etilo y NaOH 1 M. El extracto se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0 % a 80 % de acetato de etilo/diclorometano.

EJEMPLO 110C

35 Se trató con borano·THF (1 ml) el EJEMPLO 110B (160 mg) en THE (2,3 ml) a 25 °C, se agitó durante 5 horas, se trató con HCl metanólico saturado (3 ml), se calentó a reflujo durante 2 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-10 % de metanol saturado con NH₃ (NH₃ saturado)/diclorometano.

EJEMPLO 110D

40 Se trató con NaH (40 mg) el EJEMPLO 110C (224 mg) en DMF (1 ml) a 0 °C, se agitó a 25 °C durante 1 hora, se enfrió hasta 0 °C, se trató con 15-corona-5 (146 µl), se agitó durante 15 minutos, se trató con 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, (110 mg), se agitó a 25 °C durante 2 horas, se trató con NH₄Cl saturado (200 µl) y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 50-100 % de acetato de etilo/hexano, luego cambio a 0-10 % metanol saturado con NH₃/diclorometano.

45

EJEMPLO 110E

N-(4-(4'-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)oxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 110D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,51 (m, 5H), 7,27 (m, 8H), 6,92 (d, 2H), 5,01 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,23 (m, 2H).

5 EJEMPLO 111

3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,46 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,12 (m, 4H), 6,92 (d, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,40 (m, 10H), 2,18 (m, 2H), 1,32 (s, 6H), 0,87 (m, 2H).

10

EJEMPLO 112

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s, 1H), 9,62 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,14 (m, 7H), 6,93 (d, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,40 (m, 14H), 3,19 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

15

EJEMPLO 113

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

20

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,43 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 6,97 (d, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,85 (m, 14H), 3,42 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,27 (m, 2H).

25 EJEMPLO 114

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina y 35A por el EJEMPLO 842657F y 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,41 (d, 2H), 7,27 (m, 5H), 7,17 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,40 (m, 16H), 2,08 (m, 2H), 1,285 (t, 2H).

30

EJEMPLO 115

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidina por 2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol en el EJEMPLO 114. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,27 (m, 5H), 6,92 (m, 3H), 6,04 (d, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,40 (m, 10H), 2,04 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,10 (m, 3H).

35

EJEMPLO 116

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

40

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidina por 2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol en el EJEMPLO 114. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,62 (m, 1H), 1,43 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (m, 5H), 6,82 (m, 3H), 5,98 (d, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,40 (m, 12H), 2,00 (m, 2H), 1,95 (s, 3H).

45

EJEMPLO 117

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo por 4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol en el EJEMPLO 114. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,25 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,40 (m, 10H), 2,08 (m, 2H), 1,25 (m, 6H).

5 EJEMPLO 118A

Se trató con cloruro de 4-metoxibencilo (246 µl) el EJEMPLO 18D (200 mg), carbonato de cesio (671 mg) y yoduro de tetrabutilamonio (61 mg) en DMF (4 ml) a 25 °C, se agitó durante 12 horas y se trató con acetato de etilo y NH₄Cl saturado. El extracto se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-50 % de acetato de etilo/hexano.

EJEMPLO 118B

Se trató con NaH (8 mg) el EJEMPLO 110C (38 mg) en N-metil-2-pirrolidinona (845 µl) a 25 °C, se agitó durante 20 minutos, se trató con el EJEMPLO 118A (122 mg), se agitó durante 3 horas, se trató con NaH (6,6 mg) y EJEMPLO 118A (76 mg), se agitó durante 3 horas, se trató con NaHCO₃ saturado, (1 ml), y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. El extracto se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0 a 50 % de acetonitrilo (1 % de metanol saturado con NH₃)/1 % de acetato de etilo saturado con NH₃.

EJEMPLO 118C

Se agitó durante 12 horas el EJEMPLO 118C (90 mg) en trietilsilano/TFA/diclorometano (0,05 ml/0,45 ml/0,5 ml) a 25 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % de metanol saturado con NH₃/diclorometano.

EJEMPLO 118D

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)oxi)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida (preparada según el procedimiento descrito en el documento del mismo solicitante WO02/24636, presentada el 20 de septiembre de 2001) por el EJEMPLO 118C y EJEMPLO 837538C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 4,97 (m, 1H), 3,50 (m, 12H), 3,16 (m, 4H), 2,76 (s, 6H), 2,23 (m, 4H), 1,70 (s, 4H).

EJEMPLO 119A

35 Se agitó durante 16 horas una mezcla de 4-bromo-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida (0,121 g), EJEMPLO 847124C (0,17 g), EDAC (0,153 g) y DMAP (0,098 g) en diclorometano (2 ml) a 25 °C, se trató con acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de NH₄Cl y salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % de metanol/diclorometano.

EJEMPLO 119B

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

40 Se agitó durante 16 horas una mezcla del EJEMPLO 119A (0,1 g), EJEMPLO 105B (0,038 g), Pd₂(dba)₃ (0,011 g), BINAP (0,009 g), Cs₂CO₃ (0,07 g) en tolueno (1,5 ml) a 100 °C, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía líquida de alta presión en una columna Waters Symmetry C₈ (25 mm × 100 mm, tamaño de partículas de 7 µm) con 10-100 % de acetonitrilo/0,1 % de TFA acuoso durante 8 minutos a un caudal de 40 ml/minuto. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,60 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 3,91 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 2,73 (d, 6H), 2,46 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,57 (m, 4H),

EJEMPLO 120

4-(((1R)-3-(bis(2-metoxietil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por bis(2-metoxietil)amina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,52 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,16 (m, 5H), 6,94 (d, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,30 (m, 12), 3,23 (s, 6H), 2,17 (m, 2H).

EJEMPLO 121

4-(((1R)-3-(bis(2-metoxietil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 1,4,5,6-tetrahidropirimidina por bis(2-metoxietil)amina en el EJEMPLO 114. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,53 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 5H), 7,16 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,02 (d, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,39 (m, 16H), 3,23 (s, 6H), 2,17 (m, 2H).

EJEMPLO 122A

- 10 Se agitó durante 2 horas una mezcla del EJEMPLO 29C (0,5 g) y dietilamina (4 ml) en THF (4 ml) a 25 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % a 10 % de metanol/diclorometano.

EJEMPLO 122B

4-(((1R)-5-amino-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-4-il)metil)-1-piperazinil)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida (no coincide la estructura - carece de trifluorofenilo, posee bis-isopropilamino)

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 105B por el EJEMPLO 122A en el EJEMPLO 119B. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 6,94 (m, 3H), 6,12 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,23 (m, 12H).

EJEMPLO 859948

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 4,4-difluoropiperidina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,13 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,17 (m, 8H), 2,28 (m, 4H), 2,18 (m, 4H).

EJEMPLO 855996

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 2-metilpirrolidina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 4,05 (m, 6H), 3,57 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,27 (m, 3H).

EJEMPLO 123A

- 30 Se trataron con 1-bromo-3-metil-2-buteno (1,81 g) 2,5 g/100 ml de magnesio Rieke en dietil éter (12,75 ml) a 25 °C, se agitó durante 1 hora, se añadió a (2-benciloxietiliden)amida de ácido 2-metilpropano-2-sulfónico, preparada como se describe en J. Org. Chem. 2001, 26, 8772-8778, (1,85 g) en tolueno (30 ml) a -78 °C, y se trató, a 25 °C, con NH₄Cl saturado, acetato de etilo y agua. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10-20 % de acetona/hexanos.
- 35

EJEMPLO 123B

- 40 Se trató con HCl 4 M en dioxano (8 ml) el EJEMPLO 123A (1,01 g) en metanol (20 ml) a 25 °C, se agitó durante 10 minutos, se trató con 10 % de Pd/C, se agitó bajo H₂ (balón) durante 18 horas, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró. El concentrado se mezcló con 1:1 de Na₂CO₃ 2 M /cloroformo (60 ml), se trató con clorofornio de bencilo (0,58 ml) y cloruro de benciltrietilamonio (catalítico) y se agitó 3 horas. El extracto se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 3:1-2:1 de hexanos/acetato de etilo.

EJEMPLO 123C

- 45 Se agitó durante 18 horas una mezcla del EJEMPLO 123B (0,52 g), disulfuro de difenilo (0,40 g), y tributilfosfina (0,81 g) en tolueno (15 ml) a 85 °C, se enfrió hasta 25 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 20:1, luego 10:1 y 5:1 de hexanos/acetato de etilo.

EJEMPLO 123D

- 50 Se agitó durante 2 horas el EJEMPLO 123C (0,52 g) en 30 % de HBr en ácido acético (15 ml) a 25 °C, se vertió en 5 % de HCl (75 ml), se lavó con acetato de etilo, se llevó a pH 12 con 15 % de NaOH y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó (MgSO₄) y se concentró.

EJEMPLO 123E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 123D en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 123F

5 N-(4-(4-(((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-metil-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 123E en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,64-7,96 (m, 4H), 7,41-7,60 (m, 5H), 7,24-7,40 (m, 4H), 7,01-7,20 (m, 4H), 6,92 (d, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,68-3,95 (m, 2H), 3,21-3,65 (m, 1H), 2,96-3,25 (m, 2H), 2,61-2,95 (m, 2H), 1,17-1,50 (m, 1H), 0,93 (d, 6H), 0,80 (t, 4H).

EJEMPLO 124

(5R)-5-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-6-(fenilsulfanil)hexilcarbamato de terc-butilo

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por (5R)-5-((4-(aminosulfonil)-2-nitrofenil)amino)-6-(fenilsulfanil)hexilcarbamato de terc-butilo, preparado como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,49-7,56 (m, 3H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,03-7,19 (m, 4H), 6,89 (d, 2H), 6,66-6,77 (m, 1H), 3,95-4,12 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,17-3,27 (m, 4H), 2,79-2,96 (m, 4H), 2,33-2,45 (m, 5H), 1,73 (m, 4H), 1,18-1,43 (m, 9H).

20 EJEMPLO 125

4-(((1R)-5-amino-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

25 Se trató con HCl 4 M en dioxano (2 ml) el EJEMPLO 124 (0,40 g) en diclorometano (10 ml), se agitó durante 20 horas a 25 °C y se concentró dando el producto deseado como la sal de clorhidrato. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,77 (d, 3H), 7,62 (m, 4H), 7,52 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,18-7,26 (m, 3H), 7,03-7,18 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,08 (m, 3H), 3,28-3,42 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,81-2,96 (m, 1H), 2,64-2,81 (m, 4H), 1,66-1,85 (m, 2H), 1,43-1,58 (m, 2H), 1,24-1,43 (m, 2H).

EJEMPLO 126

30 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-5-((metilsulfonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

35 Se trató con DIEA (0,055 g) el EJEMPLO 125 (0,075 g) en diclorometano (7 ml), se enfrió hasta 0 °C, se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,013 g), se agitó durante 1 hora y se trató con agua. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-2,5 % de metanol en diclorometano. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,43-7,57 (m, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,04-7,19 (m, 4H), 6,84-6,94 (m, 3H), 3,98-4,16 (m, 1H), 3,16-3,48 (m, 7H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,41 (m, 3H), 1,67-1,83 (m, 2H), 1,28-1,50 (m, 4H).

EJEMPLO 127

40 4-(((1R)-5-((aminocarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida 127

45 Se trató con DIEA (0,048 g) el EJEMPLO 125 (0,065 g) en diclorometano (7 ml) a 25 °C, se enfrió hasta 0 °C, se trató con trimetilsililisocianato (0,011 g), se agitó a 25 °C durante 24 horas, se trató con metanol (0,5 ml) y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase inversa (C-18) con 10-100 % de acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de TFA. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,77 (d, 3H), 7,52 (m, 3H), 7,28-7,44 (m, 3H), 7,03-7,27 (m, 6H), 6,93 (d, 2H), 5,80-5,93 (m, 1H), 5,18-5,42 (m, 2H), 4,26-4,51 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,75-3,98 (m, 2H), 2,99-3,20 (m, 3H), 2,79-2,98 (m, 4H), 1,63-1,89 (m, 2H), 1,24-1,44 (m, 4H).

EJEMPLO 128A

50 Se agitó durante 16 horas una mezcla de 4-fluorobenzoato de etilo (7,71 g), 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina (9,31 g), carbonato de potasio (13,8 g), y 1-metil-2-pirrolidinona (20 ml) a 130 °C, se vertió en agua y se filtró. El filtrante se lavó con agua y se secó en una estufa de vacío a 50 °C y 18 mmHg.

EJEMPLO 128B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 128A en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 128C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 128B en el EJEMPLO 1D.

5 EJEMPLO 128D

Se agitó durante 5 horas el EJEMPLO 128C (3,7 g) en diclorometano (10 ml) y HCl 4 M en dioxano (10 ml) a 25 °C, se concentró, se trató con dietil éter (20 ml) y se filtró. El filtrante se lavó con dietil éter y se secó en una estufa de vacío a 50 °C y 18 mm Hg.

EJEMPLO 128E

10 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(metilsulfanil)encil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Se trató con 2-(metilsulfanil)benzaldehído (27 mg), N,N-DIEA (52 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (38 mg) el EJEMPLO 128D (110 mg) en diclorometano (2 ml) a 25 °C, se agitó durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10 % de metanol/diclorometano. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,38-7,21 (m, 6H), 7,18 (d, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,33 (d, 2H), 3,18 (t, 4H), 2,65-2,40 (m, 6H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,07-1,82 (m, 2H).

EJEMPLO 129A

Se trató con 70 % de ácido 3-cloroperoxibenzoico (3,32 g) 2-(metilsulfanil)benzaldehído (1 g) en diclorometano (35 ml), se agitó durante 75 minutos y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 1:1 de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 129B

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(metilsulfonil)encil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

25 Se trató con el EJEMPLO 129A (33 mg), 3,45 mmol/g de resina de N,N-DIEA (116 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (38 mg) el EJEMPLO 128D (110 mg) en diclorometano (2 ml), se agitó a 25 °C durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10 % de metanol/diclorometano. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), (d, 2H), 7,70 (td, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,32 (dd, 2H), 7,24 (tt, 2H), 7,17 (tt, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,33 (d, 2H), 3,18 (t, 4H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,62-2,48 (m, 4H), 2,56 (s, 6H), 2,13-1,98 (m, 2H).

EJEMPLO 130A

35 Se trató con bromuro de metilmagnesio 1,4 M en 3:1 de tolueno/THF (75,5 ml) éster metílico de N-(terc-butoxicarbonil)glicina (5 g) en THF (60 ml) a 0 °C, se agitó a 25 °C durante 16 horas, se enfrió hasta 0 °C, se trató con NH₄Cl saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 130B

40 Se trató con terc-butóxido de potasio (663 mg) el EJEMPLO 130A (1 g) en THF (27 ml) a 0 °C, se agitó durante 30 minutos y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % de metanol/acetato de etilo.

EJEMPLO 130C

45 Se desgasificó/lavó con nitrógeno tres veces una mezcla del EJEMPLO 130B (120 mg), 2-bromobenzaldehído (289 mg) y terc-butóxido de sodio (150 mg) en tolueno (5 ml) en un recipiente que puede cerrarse y se trató con dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II)-diclorometano (82 mg). Se cerró el recipiente, y la mezcla se calentó a 120 °C durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 50 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 130D

Se trató con HCl 4 M (7 ml) el EJEMPLO 128C (4,02 g) en dioxano (7 ml) a 25 °C, se agitó durante 16 horas, se neutralizó y se extrajo con diclorometano. El extracto se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en C₁₈ con 1:1 de acetonitrilo/0,1 % de TFA acuoso.

5 EJEMPLO 130E

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

10 Se trató con el EJEMPLO 130D (130 mg) y 2,38 mmol/g de MP-BH₃CN (118 mg) el EJEMPLO 130C (50 mg) en diclorometano (2 ml) y metanol (0,4 ml) a 25 °C, se agitó durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 20 % de metanol/diclorometano. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,74 (dd, 2H), 7,62-7,44 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,25 (td, 2H), 7,17 (tt, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,82 (t, 2H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,34 (d, 2H), 3,23-3,14 (m, 6H), 2,90-2,62 (m, 4H), 2,43 (s, 6H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).

EJEMPLO 131A

15 Se agitó durante 72 horas una mezcla de 2-bromobenzaldehído (4 g), butilamina (1,58 g) y tamices de 4A (3 g) en diclorometano (75 ml) a 25 °C, se filtró y se concentró.

EJEMPLO 131B

20 Se trató con MnCl₂ (21 mg) y cloruro de ciclohexilmagnesio 2 M en THF (1,67 ml) el EJEMPLO 131A (400 mg) en THF (5 ml) a 0 °C, se agitó durante 25 minutos, se trató con NH₄Cl saturado y se extrajo con dietil éter. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % de acetato de etilo/hexanos. Se combinaron las fracciones relevantes y se concentraron. El concentrado en 1:1 de 1,4-dioxano/agua se agitó a 25 °C durante 16 horas y se extrajo con dietil éter. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 131C

25 N-(4-(4-(2-ciclohexilencil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 130C por el EJEMPLO 131B en el EJEMPLO 130D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), (d, 2H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,28-7,07 (m, 6H), 6,92 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,33 (d, 2H), 3,17 (s, 4H), 3,05-2,88 (m, 3H), 2,70-2,52 (m, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,16-1,98 (m, 2H), 1,84-1,65 (m, 6H), 1,50-1,22 (m, 6H).

EJEMPLO 132

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(morfolin-4-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 130C por 2-morfolinobenzaldehído en el EJEMPLO 130D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,20-7,04 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 6,81 (d, 2H), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,75 (t, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,33 (d, 2H), 3,18 (s, 4H), 2,94 (t, 4H), 2,88-2,50 (m, 6H), 2,56 (s, 6H), 2,15-1,90 (m, 2H).

EJEMPLO 133A

40 Se trató con 60 % de hidruro de sodio (419 mg) y 2-fluorobenzaldehído (1 g) 2-propanotiol (797 mg) en 1-metil-2-pirrolidinona (20 ml) a 25 °C, se agitó durante 10 minutos, se trató con NaOH 1 M (20 ml) y se extrajo con dietil éter. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 133B

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(isopropilsulfanil)encil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 130C por el EJEMPLO 133A en el EJEMPLO 130D.

¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,44 (dt, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,28-7,22 (m, 4H), 7,17 (tt, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,81 (d, 2H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,33 (d, 2H), 3,17 (t, 4H), 2,80-2,50 (m, 6H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,39 (s, 6H), 2,10-1,86 (m, 2H), 1,23 (d, 6H).

EJEMPLO 134A

5 Se agitó durante 48 horas una mezcla de 3-(R)-((carbobenciloxi)amino)- γ -butirolactona, preparada según el procedimiento descrito en J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4943-4952, (15 g) y N-metilisopropilamina (25 ml) en diglima (200 ml) a 120 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % de metanol/acetato de etilo.

EJEMPLO 134B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 134A en el EJEMPLO 18B.

EJEMPLO 134C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 134B en el EJEMPLO 18C.

10 EJEMPLO 134D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19C por el EJEMPLO 134C en el EJEMPLO 19D.

EJEMPLO 134E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 134D en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 134F

15 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)bencil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, y EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 8550516E y EJEMPLO 837538C, respectivamente, en el EJEMPLO 1D.

20 ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,43 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,39-7,28 (m, 4H), 7,25 (td, 2H), 7,18 (dt, 1H), 7,12 (dt, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 4,13-4,01 (m, 1H), 3,34 (d, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,67-2,49 (m, 2H), 2,27 (s, 4H), 2,23-2,00 (m, 8H), 1,66 (s, 4H), 1,22-0,96 (m, 8H).

EJEMPLO 135A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la N-metilisopropilamina por di-n-propilamina en el EJEMPLO 134A.

25 EJEMPLO 135B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 135A en el EJEMPLO 18B.

EJEMPLO 135C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 135B en el EJEMPLO 18C.

EJEMPLO 135D

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19C por el EJEMPLO 135C en el EJEMPLO 19D.

EJEMPLO 135E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 135D en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 135F

35 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, y EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 135E y EJEMPLO 837538C, respectivamente, en el EJEMPLO 1D.

40 ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,44 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,38-7,29 (m, 4H), 7,24 (tt, 2H), 7,18 (dt, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,93-6,84 (m, 1H), 6,77 (d, 2H), 4,12-3,98 (m, 1H), 3,32 (d, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,50-2,30 (m, 2H), 2,27 (s, 4H), 2,23-2,14 (m, 6H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,66 (s, 4H), 1,60-1,20 (m, 6H), 0,80 (s, 6H).

EJEMPLO 136

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 135E en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,48 (s, 4H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,32 (dd, 2H), 7,27-7,21, (m, 3H), 7,16 (tt, 1H), 6,94-6,85 (m, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,33 (d, 2H), 3,13 (t, 4H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,40 (t, 4H), 2,08-1,93 (m, 2H), 1,60-1,20 (m, 8H), 0,81 (s, 6H).

EJEMPLO 137A

- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo la N-metilisopropilamina por dietilamina en el EJEMPLO 134A.

EJEMPLO 137B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 137A en el EJEMPLO 18B.

EJEMPLO 137C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 137B en el EJEMPLO 18C.

- 15 EJEMPLO 137D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19C por el EJEMPLO 137C en el EJEMPLO 19D.

EJEMPLO 137E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 137D en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 137F

- 20 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, y EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 137E y EJEMPLO 837538C, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,31 (dd, 2H), 7,24 (tt, 2H), 7,18 (dt, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 4,17-4,04 (m, 1H), 3,34 (d, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,95 (m, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,27 (s, 4H), 2,19 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,66 (s, 4H), 1,08 (t, 6H).

EJEMPLO 138

- 30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 137E en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,48 (s, 4H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,31 (dd, 2H), 7,27-7,22, (m, 3H), 7,17 (tt, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,35 (d, 2H), 3,14 (t, 4H), 3,13-2,95 (m, 6H), 2,40 (t, 4H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,10 (s, 6H).

EJEMPLO 139A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el bromuro de 2-bromobencilo por 3-bromobromuro de bencilo en el EJEMPLO 2A.

EJEMPLO 139B

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A y ácido 4-clorofenilborónico por el EJEMPLO 139A y ácido fenilborónico, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 139C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 139B en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 139D

- 45 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-3-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 139C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (a, 1H), 9,92 (a, 1H), 8,78 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,81 (m, 4H), 7,70 (m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,39 (m, 3H), 7,21 (m, 4H), 7,00 (d, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,28 (t, 2H), 3,18 (m, 2H).

EJEMPLO 140

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-3-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 139C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (a, 1H), 10,11 (a, 1H), 9,46 (a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,82 (m, 4H), 7,70 (m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 6H), 7,02 (d, 2H), 4,46 (m, 2H), 3,50 (m, 13H), 2,74 (d, 6H), 2,14 (q, 2H).

EJEMPLO 141

15 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-3-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 139C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 12,17 (a, 1H), 10,10 (a, 1H), 9,77 (a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,70 (m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,18 (m, 6H), 7,01 (d, 2H), 4,46 (m, 2H), 3,60 (m, 21H), 2,17 (q, 2H).

EJEMPLO 142A

25 Se trató con (trimetilsilil)diazometano 2 M en hexano (4 ml) ácido 3,4-difluorobenzoico (1 g) en THF (6 ml) y metanol (3 ml) a 25 °C, se agitó durante 2 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % de acetato de etilo/hexano.

EJEMPLO 142B

30 Se trató con K₂CO₃ (0,46 g) y piperazina (250 mg) el EJEMPLO 142A en acetonitrilo (6 ml) a 25 °C, se sometió a reflujo durante 24 horas, se enfrió hasta 25 °C, se trató con K₂CO₃ (0,40 g) y bromuro de 2-fenilbencilo (0,53 ml), se agitó durante 18 horas y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y salmuera. El extracto se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % de acetona/hexano.

EJEMPLO 142C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 142B en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 142D

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 142C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (a, 1H), 9,47 (a, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,43 (m, 8H), 7,14 (m, 8H), 3,65 (m, 15H), 2,74 (d, 6H), 2,14 (q, 2H).

EJEMPLO 143

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 142C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 12,28 (a, 1H), 9,66 (m, 1H), 8,78 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,74 (a, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,37 (m, 5H), 7,23 (m, 4H), 7,05 (t, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,24 (m, 12H).

EJEMPLO 144

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 142C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H.), 7,68 (m, 3H), 7,48 (m, 9H), 7,13 (m, 6H), 3,63 (m, 23H), 2,18 (m, 2H).

EJEMPLO 145A

- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 3,4-difluorobenzoico por ácido 3,4,5-trifluorobenzoico en el EJEMPLO 142A.

EJEMPLO 145B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 142A por el EJEMPLO 145A en el EJEMPLO 142B.

EJEMPLO 145C

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 145B en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 145D

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3,5-difluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 145C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (a, 1H), 9,44 (a, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,49 (m, 8H), 7,36 (m, 3H), 7,18 (m, 6H), 3,50 (m, 15H), 2,74 (d, 6H), 2,13 (q, 2H).

EJEMPLO 146

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3,5-difluorobenzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 145C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (a, 1H), 8,72 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,73 (a, 1H), 7,34 (m, 16H), 4,36 (m, 2H), 3,25 (m, 12H).

- 30 EJEMPLO 147

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3,5-difluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 145C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (a, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,49 (m, 7H), 7,35 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,16 (m, 4H), 4,40 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,38 (m, 19H), 2,15 (m, 2H).

EJEMPLO 148A

- 40 Se trató con butil-litio 2,5M en hexano (1,7 ml) 1-fenilimidazol (0,44 ml) en THF a 0 °C, se agitó durante 20 minutos, se trató con DMF (0,8 ml), se agitó durante 1,5 horas y se trató con NH₄Cl acuoso saturado y acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 15 % de acetona/hexano.

EJEMPLO 148B

- 45 Se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (368 mg) una mezcla del EJEMPLO 1A y EJEMPLO 148A en 1,2-dicloroetano (2 ml) a 25 °C, se agitó durante 1 hora, y se trató con diclorometano y NaOH 1 M. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 3-5 % de metanol/diclorometano.

EJEMPLO 148C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 148B en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 148D

3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 148C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (a, 1H), 8,78 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,60 (m, 6H), 7,35 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 6,95 (d, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,50 (m, 6H), 3,28 (t, 2H), 2,86 (m, 4H).

EJEMPLO 149

4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 148C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (a, 1H), 9,74 (a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,61 (m, 6H), 7,17 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 3,53 (m, 23H), 2,19 (m, 2H).

EJEMPLO 150A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 1-fenilimidazol por 1-fenilpirazol en el EJEMPLO 148A.

EJEMPLO 150B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 148A por el EJEMPLO 150A en el EJEMPLO 148B.

EJEMPLO 150C

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 150B en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 150D

3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 150C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D.

¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (a, 1H), 8,78 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 6,95 (d, 2H), 6,67 (a, 1H), 3,28 (t, 2H), 3,22 (m, 12H).

EJEMPLO 151

35 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 150C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D.

¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (a, 1H), 9,76 (a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (m, 5H), 7,17 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 6,64 (a, 1H), 3,25 (m, 23H), 2,17 (m, 2H).

EJEMPLO 152A

45 Se trató con DIBAL 1 M en diclorometano (1,4 ml) éster etílico de ácido 3-fenil-3H-imidazol-4-carboxílico, preparado como se describe en Tet. Lett. 2000, 41, 5453-5456, (150 mg) en diclorometano (2,5 ml) a -78 °C, se agitó durante 30 minutos, y se trató con 25 % de tartrato de potasio y sodio acuoso, acetato de etilo (50 ml) y 25 % de tartrato de potasio y sodio acuoso (50 ml). El extracto se lavó con 25 % de tartrato de potasio y sodio acuoso (50 ml) y salmuera

(50 ml) y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 20-30-50 % de acetona/hexano.

EJEMPLO 152B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 148A por el EJEMPLO 152A en el EJEMPLO 148B.

5 EJEMPLO 152C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 152B en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 152D

4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 152C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,22 (m, 5H), 7,03 (m, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,38 (m, 8H), 2,40 (m, 9H), 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

EJEMPLO 153A

20 Se trató con cianoborohidruro de sodio (8,5 mg) una mezcla del EJEMPLO 30C (50,5 mg) y ácido 3-azetidincarboxílico (13 mg) en metanol (1 ml) a 25 °C, se agitó durante 4 horas, se trató con gel de sílice y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % de metanol/diclorometano, 20 % de metanol/2 % de agua/0,2 % de ácido acético/diclorometano y 40 % de metanol/10 % de agua/1 % de ácido acético/diclorometano.

EJEMPLO 153B

25 Se trató con 1,3-diciclohexilcarbodiimida (556 mg) una mezcla del EJEMPLO 2C (1 g) y N-hidroxisuccinimida (296 mg) en acetato de etilo (9 ml) y THF (4 ml) a 25 °C, se agitó a 40 °C durante 6 horas y a 25 °C durante 16 horas, se enfrió hasta 0 °C, se trató con 40 % de acetato de etilo/hexano y se filtró a través de gel de sílice con 40 % de acetato de etilo/hexano. El filtrado se concentró y el concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 35-40 % de acetato de etilo/hexano.

EJEMPLO 153C

30 ácido 1-((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-3-azetidincarboxílico

35 Se trató con DBU (0,031 ml) una mezcla del EJEMPLO 153A (28 mg) y EJEMPLO 153B (34 mg) en DMF (0,4 ml) a 25 °C, se agitó durante 20 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % de metanol/diclorometano, 10 % de metanol/1 % de agua/0,1 % de ácido acético/diclorometano, y 20 % de metanol/20 % de agua/2 % de ácido acético/diclorometano. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (d, 1H), 8,30 (a, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,46 (m, 5H), 7,26 (m, 7H), 6,93 (m, 1H), 6,81 (d, 2H), 4,06 (m, 2H), 2,99 (m, 16H), 1,65 (m, 4H).

EJEMPLO 154A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el clorhidrato de azetidina por 1,1-dimetiletanolamina en el EJEMPLO 30D.

EJEMPLO 154B

40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 154A en el EJEMPLO 153C. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,26 (m, 7H), 6,93 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,26 (m, 7H), 2,92 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,14 (s, 6H).

45 EJEMPLO 155A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 3-azetidincarboxílico por sarcosina en el EJEMPLO 153A.

EJEMPLO 155B

ácido (((3R)-3-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)(metil)amino)acético

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 155A en el EJEMPLO 153C. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (a, 1H), 9,76 (a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,69 (a, 1H), 7,43 (m, 7H), 7,15 (m, 6H), 6,93 (d, 2H), 5,56 (a, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,37 (m, 11H), 2,79 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

EJEMPLO 156A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 3-azetidincarboxílico por D-prolina en el EJEMPLO 153A.

10 EJEMPLO 156B

ácido (2R)-1-((3R)-3-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-2-pirrolidincarboxílico

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 156A en el EJEMPLO 153C. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (a, 1H), 9,67 (a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,29 (d, 2H), 7,80 (m, 4H), 7,44 (m, 7H), 7,15 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 5,56 (a, 1H), 4,30 (m, 3H), 2,33 (m, 21H).

EJEMPLO 157A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 3-azetidincarboxílico por ácido isonipecótico en el EJEMPLO 153A.

EJEMPLO 157B

- 20 ácido 1-((3R)-3-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-4-piperidincarboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 157A en el EJEMPLO 153C. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 12,05 (a, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,27 (m, 9H), 6,97 (m, 1H), 6,82 (d, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,35 (m, 10H), 3,17 (m, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,40 (m, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,63 (m, 2H).

25 EJEMPLO 158A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el clorhidrato de azetidina por 2-(metilamino)etanol en el EJEMPLO 30D.

EJEMPLO 158B

N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 158A en el EJEMPLO 153C. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,27 (m, 8H), 6,93 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,97 (m, 3H), 2,62 (m, 3H), 2,50 (m, 3H), 2,40 (m, 4H), 2,09 (m, 2H).

EJEMPLO 159A

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 3-azetidincarboxílico por L-prolina en el EJEMPLO 153A.

EJEMPLO 159B

ácido (2S)-1-((3R)-3-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-2-pirrolidincarboxílico

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 159A en el EJEMPLO 153C. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (a, 1H), 9,67 (a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,29 (d, 2H), 7,46 (m, 15H), 6,93 (d, 2H), 5,56 (a, 1H), 4,24 (m, 3H), 2,35 (m, 21H).

EJEMPLO 160A

- 45 Se trató con 95 % de cloroformiato de bencilo (0,54 ml) una mezcla de ácido 3-azetidincarboxílico (251 mg) y NaOH 1 M (6 ml) en dioxano (6 ml) a 25 °C, se agitó durante 18 horas y se concentró. El concentrado se trató con agua, y la mezcla se ajustó a pH superior a 10, se lavó con dietil éter, se ajustó hasta pH inferior a 3 y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 160B

Se trató con cloruro de oxalilo (0,75 ml) y DMF (2 gotas) el EJEMPLO 833294A (574 mg) en diclorometano (5 ml) a 0 °C, se agitó durante 1 hora y se concentró dos veces en diclorometano. El concentrado en acetato de etilo (5 ml) se trató con 30 % de hidróxido de amonio acuoso (1,3 ml) mientras se enfriaba en un baño de agua fría, se agitó a 25 °C durante 2 horas y se trató con agua y diclorometano. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron.

EJEMPLO 160C

Se trató con cloruro cianúrico (189 mg) el EJEMPLO 833294B (481 mg) en DMF (4 ml) a 25 °C, se agitó durante 30 minutos y se trató con agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con NaHCO₃ 1 M y agua y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 20 % de acetona/hexano.

EJEMPLO 160D

Se agitó durante 38 horas una mezcla del EJEMPLO 160C (394 mg), azidotrimetilsilano (0,52 ml) y óxido de dibutil-estaño (45 mg) en tolueno (3,5 ml) a reflujo, se trató con metanol y se concentró dos veces en metanol. El concentrado se trató con acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se ajustó a pH inferior a 2 con HCl 12 M y se extrajo con acetato de etilo, el extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 2 % de metanol/diclorometano y 5 % de metanol/0,5 % de ácido acético/diclorometano.

EJEMPLO 160E

Se trató con una mezcla de 96 % de ácido fórmico (0,19 ml) en metanol (4 ml) una mezcla del EJEMPLO 160D (224 mg) y negro de paladio (0,20 g) a 25 °C, se agitó durante 30 minutos, se filtró, se concentró y se reconcentró en metanol.

EJEMPLO 160F

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 3-azetidincarboxílico por el EJEMPLO 160E en el EJEMPLO 153A.

EJEMPLO 160G

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)azetidín-1-il)propil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 160F en el EJEMPLO 153C. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,32 (m, 12H), 6,99 (d, 1H), 6,83 (d, 2H), 2,93 (m, 22H).

EJEMPLO 161A

Se trató con DIEA (0,009 ml) una mezcla del EJEMPLO 832729 (25 mg), Boc-Ala-Ala-OH (9 mg), EDAC·HCl (7 mg) y HoBT (6 mg) en diclorometano (0,5 ml) a 25 °C, se agitó durante 16 horas y se trató con agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con 20 % de NH₄Cl acuoso y salmuera (25 ml) y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 8 % de metanol/diclorometano.

EJEMPLO 161B

(2S)-2-amino-N-((1S)-2-(((3R)-3-(4-(((4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonyl)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)amino)-1-metil-2-oxoetil)propanamida

Se trató con agua (0,08 ml) y TFA (0,6 ml) el EJEMPLO 161A (15 mg) en diclorometano (1 ml) a 25 °C, se agitó durante 1 hora y se concentró dos veces en diclorometano. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (a, 1H), 9,68 (a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,77 (m, 4H), 7,52 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 7,17 (m, 7H), 6,93 (d, 2H), 3,55 (m, 17H), 1,92 (m, 2H), 1,30 (d, 3H), 1,18 (d, 3H).

EJEMPLO 162A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 3-azetidincarboxílico por 5-pirrolidin-2-iltetrazol, preparado como se describe en J. Med. Chem. 1985, 28, 1067-1071, en el EJEMPLO 153A.

EJEMPLO 162B

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2-(2H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)propil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 162A en el EJEMPLO 153C. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,43 (m, 7H), 7,17 (m, 7H), 6,88 (d, 2H), 4,11 (m, 3H), 2,88 (m, 17H), 1,93 (m, 4H).

EJEMPLO 163A

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 3-azetidincarboxílico por ácido isonipecótico en el EJEMPLO 160A.

EJEMPLO 163B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 163A y metanosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 2D.

- 10 EJEMPLO 163C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 160D por el EJEMPLO 163B en el EJEMPLO 160E.

EJEMPLO 163D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 3-azetidincarboxílico por el EJEMPLO 163C en el EJEMPLO 153A.

EJEMPLO 163E

- 15 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-(((metilsulfonil)amino)carbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 163D en el EJEMPLO 153C.

EM (ESI) m/e 974,1 (M+H).

EJEMPLO 164A

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo 19C por el EJEMPLO 18C en el EJEMPLO 19D.

EJEMPLO 164B

- 25 Se trató con TEA (0,26 ml), bis(2,4-dimetoxibencil)amina, preparada como se describe en Synthesis, 1991, 703-708, (0,50 g) y DMAP, (35 mg), cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (0,40 g) en diclorometano (10 ml) a 0 °C, se agitó a 25 °C durante 4,5 horas y se trató con agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 20 % de acetato de etilo/hexano.

EJEMPLO 164C

- 30 Se agitó durante 3,5 horas una mezcla del EJEMPLO 164A (356 mg), EJEMPLO 164B (151 mg), terc-butóxido de sodio (91 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (32 mg) y rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (42 mg) en tolueno (3 ml) a reflujo y se trató con acetato de etilo y salmuera. El extracto se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 2-4 % de metanol/diclorometano.

EJEMPLO 164D

- 35 Se trató con TFA (0,5 ml) una mezcla del EJEMPLO 164C (0,34 g) y trietilsilano (0,25 ml) en diclorometano (5 ml) a 25 °C, se agitó durante 1,25 horas y se concentró dos veces en diclorometano. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % de metanol/diclorometano y 5-10 % de metanol/saturado con gas NH₃/diclorometano.

EJEMPLO 164E

- 40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 164D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 7,71 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,48 (m, 5H), 7,29 (m, 8H), 6,86 (d, 2H), 6,51 (a, 1H), 6,47 (d, 2H).

EJEMPLO 165A

5 Se trató con DMF (2 gotas) y cloruro de oxalilo (0,58 ml) el EJEMPLO 163A (0,50 g) en diclorometano (5 ml) a 0 °C, se agitó durante 10 minutos, se agitó a 25 °C durante 30 minutos y se concentró dos veces en diclorometano. El concentrado en THF (5 ml) a 25 °C se trató con 50 % de hidroxilamina acuosa (0,46 ml), se agitó durante 17 horas y se concentró. El concentrado en acetato de etilo se lavó con HCl 0,5 M, agua, y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 165B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 160D por el EJEMPLO 165A en el EJEMPLO 160E.

EJEMPLO 165C

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 3-azetidincarboxílico por el EJEMPLO 165B en el EJEMPLO 153A.

EJEMPLO 165D

1-((3R)-3-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonyl)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-N-hidroxi-4-piperidincarboxamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 165C en el EJEMPLO 153C.

15 EJEMPLO 166A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el cloruro de 4-bromobencenosulfonilo por cloruro de 4-bromo-2-clorobencenosulfonilo en el EJEMPLO 164B.

EJEMPLO 166B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 166A en el EJEMPLO 164C.

20 EJEMPLO 166C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164C por el EJEMPLO 166B en el EJEMPLO 164D.

EJEMPLO 166D

2-cloro-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 166C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 7,74 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,30 (m, 9H), 6,83 (d, 2H), 6,47 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,17 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,40 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

EJEMPLO 167A

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el cloruro de 4-bromobencenosulfonilo por cloruro de 4-bromo-2,6-diclorobencenosulfonilo en el EJEMPLO 164B.

EJEMPLO 167B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 167A en el EJEMPLO 164C.

EJEMPLO 167C

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164C por el EJEMPLO 167B en el EJEMPLO 164D.

EJEMPLO 167D

2,6-dicloro-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 167C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-dg) δ 7,73 (d, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,30 (m, 9H), 6,81 (d, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,43 (s, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,17 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

EJEMPLO 168A

Se trató con 1-clorocloroformiato de etilo (0,47 ml) tropano en 1,2-dicloroetano (8 ml) a 0 °C, se agitó durante 15 minutos, se sometió a reflujo durante 2 horas y se concentró dos veces en diclorometano. El concentrado en metanol (8 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas y se concentró dos veces en diclorometano.

5 EJEMPLO 168B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el clorhidrato de azetidina por el EJEMPLO 168A en el EJEMPLO 30D.

EJEMPLO 168C

4-(((1R)-3-((1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 168B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,27 (m, 8H), 6,92 (m, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,38 (m, 3H), 3,12 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,09 (m, 4H), 1,83 (m, 4H), 1,61 (m, 4H), 1,48 (m, 1H).

15 EJEMPLO 169A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el clorhidrato de azetidina por clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, preparado como se describe en Org. Lett. 2001,3, 1371-1374, en el EJEMPLO 30D.

EJEMPLO 169B

20 4-(((1R)-3-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 169A en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,27 (m, 8H), 6,92 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,12 (m, 3H), 3,38 (m, 3H), 3,13 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,09 (m, 3H), 1,85 (m, 4H), 1,58 (m, 4H).

25 EJEMPLO 170A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 1-fluoro-2-(trifluorometil)benceno por 1-bromo-2-nitrobenzeno en el EJEMPLO 18D.

EJEMPLO 170B

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo por el EJEMPLO 170A en el EJEMPLO 164B.

EJEMPLO 170C

35 Se trató con una mezcla de 95 % de hidruro de sodio (8 mg) y 2-(fenilsulfanil)etanol (0,042 ml) en DMF (1,5 ml) el EJEMPLO 170B (150 mg) a 25 °C, se agitó durante 6 horas y se trató con acetato de etilo y salmuera. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 25 % de acetona/hexano.

EJEMPLO 170D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164C por el EJEMPLO 170C en el EJEMPLO 164D.

EJEMPLO 170E

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(2-(fenilsulfanil)etoxi)benzenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 170D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,35 (m, 14H), 6,85 (d, 2H), 4,41 (t, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,44 (m, 4H).

EJEMPLO 171A

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo por cloruro de 4-bromo-3-trifluorometilbenzenosulfonilo en el EJEMPLO 164B.

EJEMPLO 171B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 170B por el EJEMPLO 171A en el EJEMPLO 170C.

EJEMPLO 171C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164C por el EJEMPLO 171B en el EJEMPLO 164D.

5 EJEMPLO 171D

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(2-(fenilsulfanil)etoxi)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 171C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (m, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,30 (m, 9H), 6,84 (d, 2H), 4,36 (t, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,41 (m, 4H).

EJEMPLO 172A

15 Se trató con 95 % de metóxido de sodio (74 mg) en etanol (3,5 ml) éster terc-butílico de ácido 2(S)-hidroximetil-4(R)-(tolueno-4-sulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxílico, preparado como se describe en J. Med. Chem. 1991,34, 2787-2797), (467 mg) en metanol (21 ml) a 25 °C, se sometió a reflujo durante 9,5 horas y se concentró. El concentrado en agua y dietil éter se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 20 % de acetona/hexano.

EJEMPLO 172B

20 Se trató con HCl 1 M en metanol (20 ml) el EJEMPLO 172A (178 mg), se agitó durante 21 horas, se concentró y se reconcentró en dietil éter.

EJEMPLO 172C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el clorhidrato de azetidina por el EJEMPLO 172B en el EJEMPLO 30D.

EJEMPLO 172D

25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 172C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (d, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,27 (m, 9H), 6,92 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,15 (m, 5H), 2,94 (m, 2H), 2,40 (m, 5H), 1,94 (m, 4H), 1,72 (m, 1H).

EJEMPLO 173A

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el éster terc-butílico de ácido 2(S)-hidroximetil-4(R)-(tolueno-4-sulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxílico por éster terc-butílico de ácido 2(R)-hidroximetil-4(S)-(tolueno-4-sulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxílico, preparado como se describe en J. Med. Chem. 1991, 34, 2787-2797, en el EJEMPLO 172A.

EJEMPLO 173B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 172A por el EJEMPLO 173A en el EJEMPLO 172B.

EJEMPLO 173C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el clorhidrato de azetidina por el EJEMPLO 173B en el EJEMPLO 30D.

40 EJEMPLO 173D

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 173C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,27 (m, 9H), 6,94 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,14

(m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,16 (m, 5H), 2,95 (m, 2H), 2,40 (m, 5H), 1,95 (m, 4H), 1,76 (m, 1H).

EJEMPLO 174

5 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 837538C y EJEMPLO 172C, respectivamente, en el EJEMPLO 2D.

10 ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (d, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,24 (m, 10H), 6,94 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,15 (m, 5H), 2,97 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,22 (m, 6H), 1,96 (m, 4H), 1,66 (m, 4H).

EJEMPLO 175

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 837538C y EJEMPLO 173C, respectivamente, en el EJEMPLO 2D.

20 ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (d, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,24 (m, 10H), 6,94 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,15 (m, 5H), 2,94 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,22 (m, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,66 (m, 4H).

EJEMPLO 176

4-(((1R)-3-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 837538C y EJEMPLO 169A, respectivamente, en el EJEMPLO 2D.

30 ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (a, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,24 (m, 9H), 6,93 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,14 (m, 6H), 2,76 (s a, 4H), 2,22 (m, 7H), 2,04 (m, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,66 (m, 6H).

EJEMPLO 177A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el clorhidrato de azetidina por toluenosulfonato de 2,5-(cis)-dimetilpirrolidina, preparado como se describe en A. R. Katritzky et al. J. Org. Chem. 1999,64, 1979-1985, en el EJEMPLO 30D.

EJEMPLO 177B

35 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 837538C y EJEMPLO 177A, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (a, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,24 (en, 9H), 6,96 (m, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,13 (m, 8H), 2,77 (m, 4H), 2,17 (m, 7H), 1,62 (m 6H), 1,29 (m, 6H).

EJEMPLO 178A

45 Se trató con TFA (0,10 ml) una mezcla de 2(5H)-furanona (1 ml) y N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)benzilamina (4,2 ml) en diclorometano (30 ml) a 0 °C, se agitó durante 2,5 horas y se trató con diclorometano y NaHCO₃ acuoso saturado. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 15 % de acetona/hexano.

EJEMPLO 178B

Se trató con 95 % de cloroformiato de bencilo (3,8 ml) el EJEMPLO 178A (2,76 g) en 1,2-dicloroetano (25 ml) a 25 °C, se sometió a reflujo durante 24 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 25 % de acetona/hexano.

EJEMPLO 178C

Se trató con DIBAL 1 M en diclorometano (20 ml), luego metanol (40 ml), el EJEMPLO 178B (2,26 g) en THF (40 ml) a -78 °C, se filtró a 25 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 30 % de acetona/hexano.

5 EJEMPLO 178D

Se trató con BF₃-eterato de dietilo (0,68 ml) una mezcla del EJEMPLO 178C (1,282 g) y trietilsilano (1,17 ml) en diclorometano (25 ml) a 0 °C, se agitó a 25 °C durante 3 horas y se trató con acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 15 % de acetona/hexano.

10 EJEMPLO 178E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 160D por el EJEMPLO 178D en el EJEMPLO 160E.

EJEMPLO 178F

Este ejemplo se preparó sustituyendo el clorhidrato de azetidina por el EJEMPLO 178E en el EJEMPLO 30D.

EJEMPLO 178G

15 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 837538C y EJEMPLO 178F, respectivamente, en el EJEMPLO 2D.

20 ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (d, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,24 (m, 10H), 6,96 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 2,68 (m, 26H), 1,66 (m, 6H).

EJEMPLO 179A

25 Se trató con 60 % de NaH aceitoso (400 mg) y DMF (3 ml) ciclohexanol (880 mg) en DMF (2 ml) a 25 °C, se agitó durante 1,5 horas, se trató con 15-corona-5 (0,6 ml), 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, (440 mg), y DMF (0,5 ml), se agitó durante 1,5 horas y se trató con agua y acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (10-30 %).

EJEMPLO 179B

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexiloxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 179A en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,55 (t, 2H), 7,40 (m, 7H), 7,23 (dd, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,73 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,23 (s, 4H), 2,44 (s, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,28 (m, 3H).

EJEMPLO 180A

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ciclohexanol por ciclohexilmetanol en el EJEMPLO 179A.

EJEMPLO 180B

M-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexilmetoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 779855A en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,31 (s a, 1H), 3,80 (s a, 4H), 3,19 (s a, 3H), 2,83 (s a, 2H), 1,74 (m, 6H), 1,23 (m, 3H), 1,07 (m, 2H).

EJEMPLO 181A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ciclohexanol por 2-ciclohexiletanol en el EJEMPLO 179A.

EJEMPLO 181B

45 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(2-ciclohexiletoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 181A en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,52 (t, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,92 (d, 2H), 4,30 (t, 4H), 2,95 (s a, 4H), 1,71 (d, 2H), 1,65 (m, 8H), 1,46 (m, 1H), 1,18 (m, 4H), 0,94 (m, 2H).

5 EJEMPLO 182A

Se trató con tetrahidropiran-4-ona (1 g) en metanol (26 ml) formiato de amonio (5,8 g) en agua (2,9 ml) a 25 °C, se agitó durante 5 minutos, se trató con 10 % de Pd/C (1,2 g), se agitó durante 18 horas, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró. Se agitó a 0 °C una mezcla del concentrado en etanol (23 ml) a medida que se añadió gota a gota HCl 12 M (1,7 ml), se agitó durante 1 hora y se filtró.

10 EJEMPLO 182B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 182A en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 182C

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)bencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 780431B en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 6,90 (d, 2H), 4,22 (s a, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,86 (d, 2H), 3,72 (s a, 2H), 3,46 (t, 3H), 2,91 (s a, 4H), 2,49 (s, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,62 (m, 2H),

EJEMPLO 183A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por 2-ciclohexiletilamina en el EJEMPLO 21D.

20 EJEMPLO 183B

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-ciclohexiletil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 183A en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,20 (s a, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,75 (d, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,28 (s a, 2H), 3,75 (s a, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,17 (s a, 2H), 2,86 (s a, 2H), 1,73 (d, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,36 (m, 1H), 1,18 (m, 4H), 0,95 (m, 2H).

EJEMPLO 184A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por N-metilciclohexilamina en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 184B

30 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexil(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 184A en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,75 (d, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 6,92 (d, 2H), 4,27 (s a, 2H), 3,81 (s a, 3H), 3,56 (t, 1H), 3,15 (s a, 3H), 2,84 (s a, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,76 (t, 4H), 1,59 (m, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,15 (m, 1H).

35 EJEMPLO 185A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por 3,3-dimetilglutarimida en el EJEMPLO 18F.

EJEMPLO 185B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 185A en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 185C

40 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 185B en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,74 (d, 3H), 7,51 (m, 2H), 7,47 (t, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 6,91 (d, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,79 (s a, 4H), 3,15 (m, 6H), 2,90 (s a, 2H), 1,42 (m, 4H), 0,96 (s, 6H).

45

EJEMPLO 186A

Se trató con NaBH₄ (2 g) una mezcla de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (2 g) en metanol (50 ml) 0 °C, se agitó durante 0,5 horas, se agitó durante 2 horas a 25 °C, se concentró, se trató con agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con agua y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró.

5 EJEMPLO 186B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ciclohexanol por el EJEMPLO 186A en el EJEMPLO 179A.

EJEMPLO 186C

4-(4-(((4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonyl)-2-nitrofenoxi)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo

- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 186B en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 6,81 (d, 2H), 4,92 (m, 1H), 3,44 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,17 (d, 4H), 2,41 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

EJEMPLO 187

- 15 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(piperidin-4-iloxi)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 186C en el EJEMPLO 21C. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,30 (s a, 1H), 11,58 (s a, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,52 (t, 2H), 7,46 (t, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,35 (d, 3H), 6,92 (d, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,72 (d, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

20

EJEMPLO 188

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-nitrobencenosulfonamida

Se trató con 2,47 mmol/g de MP-NaCNBH₃ (55 mg) y DIEA (1 gota) una mezcla del EJEMPLO 187 (53 mg) y 37 % de formalina (6,6 µl), en 1:1 de diclorometano/metanol (1,5 ml) a 25 °C, se agitó durante 18 horas, se trató con 1:1 de diclorometano/metanol (5 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano/2-5 % de metanol/0,5-1 % de NH₄OH. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,46 (t, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 7,24 (dd, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,14 (m, 8H), 2,74 (s, 3H), 2,39 (m, 4H), 2,10 (s, 2H), 1,96 (s, 2H).

25

30 EJEMPLO 189

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-((ciclohexilmetil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,22 (s a, 1H), 3,82 (s a, 2H), 3,29 (t, 4H), 2,88 (s a, 2H), 1,70 (m, 8H), 1,18 (m, 4H), 0,98 (m, 2H).

35

EJEMPLO 190A

Se trató con n-propilamina (0,77 ml) y NaCNBH₃ (600 mg) ciclohexanocarboxaldehído (2 g) en metanol (20 ml) a 0 °C, se agitó a 25 °C durante 18 horas, se trató con agua y se extrajo con dietil éter. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró.

40

EJEMPLO 190B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 190A en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 190C

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)(propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

45

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 190B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (d, 1H),

7,89 (t, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,70 (s a, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,45 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 3,15 (dd, 2H), 3,07 (d, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,61 (m, 6H), 1,48 (m, 3H), 1,11 (m, 4H), 0,78 (m, 5H).

EJEMPLO 191A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por 1-N-Boc-4-cianopiperidina en el EJEMPLO 21C.

5 EJEMPLO 191B

Se agitó durante 2,5 horas una mezcla del EJEMPLO 191A (520 mg), K₂CO₃ (1,7 g), bromuro de bencilo (0,62 ml) y acetona (7 ml) a reflujo y se concentró. El concentrado se trató con agua y HCl 1 M, se lavó con hexanos, se basificó básico con NaOH 2,5 M y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 191C

- 10 Se agitó bajo H₂ a 414 kPa (60 psi) durante 16 horas una mezcla del EJEMPLO 191B (420 mg) y níquel Raney (4,5 g) en 20 % de NH₃/metanol (100 ml) a 25 °C, se filtró y se concentró.

EJEMPLO 191D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 191C en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 191E

- 15 4-(((1-bencilpiperidin-4-il)metil)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 191D en el EJEMPLO 1D.

- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s a, 1H), 11,50 (s a, 1H), 10,68 (s a, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,74 (d, 3H), 7,57 (s a, 2H), 7,46 (m, 7H), 7,33 (m, 4H), 7,27 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 4,34 (s a, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,26 (m, 7H), 3,15 (s, 2H), 2,79 (m, 5H), 2,49 (s, 1H), 1,87 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 0,85 (m, 1H).

EJEMPLO 192A

- 25 Se trató con anhídrido fórmico acético, preparado como se describe en Tet. Lett. 1982, 33, 3315, (5,7 g) ciclohexanometilamina (2 ml) en THF (8 ml) a 25 °C, se agitó durante 3,5 horas, se concentró, se enfrió hasta 0 °C, se trató con borano 1 M-THF (5,1 ml), se agitó a reflujo durante 2,5 horas, se concentró, se enfrió hasta 0 °C, se trató con metanol (10 ml) y HCl metanólico (50 ml), se agitó a reflujo durante 1 hora, se concentró, se trató con agua y se lavó con dietil éter. La fase acuosa se basificó con KOH 1 M y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró.

30 EJEMPLO 192B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 192A en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 192C

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 192B en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 6,91 (d, 2H), 4,29 (s a, 2H), 3,27 (d, 4H), 2,81 (m, 3H), 1,63 (m, 8H), 1,13 (m, 4H), 0,86 (m, 2H).

EJEMPLO 193A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por 4-amino-1-bencilpiperidina en el EJEMPLO 21D.

40 EJEMPLO 193B

4-((1-bencilpiperidin-4-il)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 193A en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,15 (s a, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,73 (d, 4H), 7,50 (m, 10H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (m, 5H), 6,90 (d, 2H), 4,46 (s a, 1H), 4,34 (s a, 2H), 4,23 (s a, 1H), 3,92 (s a, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,06 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,83 (s a, 1H).

EJEMPLO 194A

Se agitó a reflujo durante 3 horas una mezcla de tetrahidropirán-4-ona (1 g), clorhidrato de hidroxilamina (1,5 g) y TEA (3 ml) en etanol absoluto (5 ml), se enfrió hasta 25 °C, se trató con agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró.

5 EJEMPLO 194B

Se trató con LiAlH₄ (400 mg) en THF (4 ml)/dietil éter (11 ml) el EJEMPLO 193A (300 mg), se agitó a reflujo durante 5 horas, y se procesó como se describe en Fieser y Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Vol 1, p.584.

EJEMPLO 194C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 194B en el EJEMPLO 21D.

10 EJEMPLO 194D

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(tetrahydro-2H-sulfanilpiran-4-ilamino)bencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 194C en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s a, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,74 (d, 3H), 7,47 (m, 4H), 7,34 (m, 3H), 6,91 (d, 4H), 4,29 (s a, 1H), 3,79 (m, 3H), 2,79 (m, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

EJEMPLO 195A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por 4-amino-1-piperidincarboxilato de etilo en el EJEMPLO 21D.

20 EJEMPLO 195B

4-(4-(((4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-1-piperidincarboxilato de etilo

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 195A en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s a, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,75 (d, 3H), 7,54 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,36 (s a, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,94 (m, 3H), 3,77 (s a, 3H), 3,01 (s a, 4H), 2,83 (s a, 2H), 1,94 (d, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,19 (t, 5H).

EJEMPLO 196A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el bromuro de bencilo por 1-bromopropano en el EJEMPLO 191B.

EJEMPLO 196B

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 191B por el EJEMPLO 196A en el EJEMPLO 797197C.

EJEMPLO 196C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 196B en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 196D

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1-propilpiperidin-4-il)metil)amino)bencenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 196C en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (d, 1H), 8,43 (t, 2H), 7,90 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,35 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,36 (m, 5H), 3,13 (m, 4H), 2,77 (m, 3H), 2,39 (m, 4H), 1,87 (d, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

40 EJEMPLO 197A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por isopropilamina en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 197B

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(isopropilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 197A en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 7,42 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,25 (s a, 2H), 4,00 (m, 1H), 1,28 (d, 6H) .

5 EJEMPLO 198A

Se agitó durante 10 minutos una mezcla de tributilfosfina (0,8 ml), (1,1'-azodicarbonil)dipiperidina (0,8 g) y THF (5,1 ml) a 25 °C, se trató con N-(2-hidroxi)etilcarbamato de terc-butilo (0,32 ml), 2-mercaptotiazol (500 mg) y THF (5 ml), se agitó durante 20 horas, se trató con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5-30 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 198B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 198A en el EJEMPLO 21C.

EJEMPLO 198C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 198B en el EJEMPLO 21D.

15 EJEMPLO 198D

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 198C en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 6,91 (d, 2H), 4,28 (s a, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,50 (t, 4H), 2,06 (s, 2H).

EJEMPLO 199A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 2-mercaptotiazol por 4-fenil-2-mercaptotiazol en el EJEMPLO 198A.

EJEMPLO 199B

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 199A en el EJEMPLO 21C.

EJEMPLO 199C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 199B en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 199D

30 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-((4-fenil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 199C en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,73 (d, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,86 (d, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,57 (dd, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,22 (m, 4H), 2,39 (m, 4H).

35 EJEMPLO 200A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 2-mercaptotiazol por 2-mercaptobenzotiazol en el EJEMPLO 198A.

EJEMPLO 200B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 200A en el EJEMPLO 21C.

EJEMPLO 200C

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 200B en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 200D

4-((2-(1,3-benzotiazol-2-il-sulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 200C en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,54 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 6,92 (d, 2H), 4,31 (s a, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,66 (t, 4H), 2,97 (s a, 4H).

5 EJEMPLO 201

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 198C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (m, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,32 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,06 (s, 1H).

EJEMPLO 202A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 2-mercaptotiazol por 2-mercaptobenzoxazol en el EJEMPLO 198A.

EJEMPLO 202B

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 202A en el EJEMPLO 21C.

EJEMPLO 202C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 202B en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 202D

20 4-((2-(1,3-benzoxazol-2-ilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 202C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 6,91 (d, 2H), 4,22 (s a, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,60 (t, 4H), 2,97 (m, 4H).

25 EJEMPLO 203

4-((2-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 200C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,06 (s a, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,71 (s a, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,37 (m, 4H), 6,91 (d, 2H), 4,26 (s a, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,64 (t, 4H), 2,96 (m, 6H).

EJEMPLO 204A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 2-mercaptotiazol por 2-mercaptopirimidina en el EJEMPLO 198A.

EJEMPLO 204B

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 204A en el EJEMPLO 21C.

EJEMPLO 204C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 204B en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 204D

40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 204C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s a, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,66 (d, 2H), 8,63 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,29 (s a, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,39 (t, 4H), 2,85 (s a, 2H).

45

EJEMPLO 205A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por clorhidrato de 2-bromoetilamina en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 205B

Se sometieron el EJEMPLO 205A y 2-mercaptoimidazol al procedimiento descrito en J. Med. Chem. 1995, 38, 1067.

5 EJEMPLO 205C

4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 205B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,76 (d, 3H), 7,53 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,26 (s a, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,42 (t, 4H), 2,98 (s a, 4H).

EJEMPLO 206

4-(((1-bencilpiperidin-4-il)metil)amino)-N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 191D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (s a, 1H), 11,43 (s a, 1H), 10,67 (s a, 1H), 8,73 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,44 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,93 (d, 2R), 4,34 (s a, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,89 (d, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,31 (d, 2H), 3,25 (d, 2H), 2,84 (m, 4H), 1,88 (d, 3H), 1,61 (m, 2H).

20 EJEMPLO 207

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-bromoetil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 205A en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s a, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,75 (d, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,36 (m, 4H), 6,92 (d, 2H), 4,29 (s a, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,82 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,03 (m, 4H).

EJEMPLO 208A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 2-mercaptoimidazol por 4-metilthiazol-2-tiol en el EJEMPLO 205B.

EJEMPLO 208B

30 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-((4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 208A en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-dg) δ 12,07 (s a, 1H), 8,81 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,73 (s a, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,25 (s a, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (s, 2H).

35 EJEMPLO 209A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida y ácido 4-metoxiciclohexanocarboxílico para el EJEMPLO 2C por bencilamina en el EJEMPLO 2D.

EJEMPLO 209B.

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 209A en el EJEMPLO 18F.

EJEMPLO 209C

Se agitó bajo H₂ (414 kPa (60 psi)) durante 22 horas el EJEMPLO 209B (710 mg) y Pd(OH)₂ (0,28 g) en metanol (70 ml) a 50 °C, se enfrió hasta 25 °C, se filtró y se concentró.

EJEMPLO 209D

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 209C en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 209E

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((4-metoxiciclohexil)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 209D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d, 1H), 8,48 (t, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,47 (s, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,27 (m, 4H), 3,19 (m, 5H), 2,40 (t, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,33 (m, 4H).

EJEMPLO 210A

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el 2-mercaptotiazol por 2-mercaptotiofeno en el EJEMPLO 198A.

EJEMPLO 210B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 210A en el EJEMPLO 21C.

EJEMPLO 210C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 210B en el EJEMPLO 21D.

15 EJEMPLO 210D

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il-metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(2-tienilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 210C en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,36 (s a, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,11 (t, 4H), 2,54 (s, 4H).

EJEMPLO 211A

25 Se trató con tributilfosfina (1,1 ml) una mezcla de Boc-2-amino-2-metilpropanol (633 mg) y disulfuro de 2-tienilo (1 g) en THF (12 ml) a 25 °C, se calentó a 85 °C durante 2,5 horas, se trató con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 30-70 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 211B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 211A en el EJEMPLO 21C.

EJEMPLO 211C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 8030757B en el EJEMPLO 21D.

30 EJEMPLO 211D

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(2-tienilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 211C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,33 (d, 2H), 7,21 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 4,19 (s a, 4H), 2,90 (s a, 6H), 1,54 (s, 6H).

EJEMPLO 212A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Boc-2-amino-2-metilpropanol por el EJEMPLO 19A y disulfuro de 2-tienilo por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 211A.

40 EJEMPLO 212B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 212A en el EJEMPLO 18C.

EJEMPLO 212C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 212B en el EJEMPLO 18F.

EJEMPLO 212D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 212C en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 212E

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 212D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s a, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51 (d, 4H), 7,32 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,22 (s a, 2H), 3,95 (s a, 4H), 3,21 (m, 4H), 2,94 (m, 6H), 2,20 (m, 2H).

EJEMPLO 213A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 2-mercaptotiazol por 2-mercaptopirimidina en el EJEMPLO 22A.

10 EJEMPLO 213B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Boc-2-amino-2-metilpropanol por el EJEMPLO 18A y el disulfuro de 2-tienilo por el EJEMPLO 213A en el EJEMPLO 211A.

EJEMPLO 213C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 213B en el EJEMPLO 18C.

15 EJEMPLO 213D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 213C en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 213E

(3R)-3-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-4-(pirimidin-2-ilsulfanil)butanamida

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 212D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s a, 1H), 9,86 (s a, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,62 (d, 2H), 8,60 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (s a, 1H), 7,53 (m, 5H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,29 (s a, 2H), 3,42 (dd, 3H), 3,04 (dd, 2H), 2,95 (s, 4H), 2,81 (m, 5H).

25 EJEMPLO 214A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Boc-2-amino-2-metilpropanol por el EJEMPLO 19A en el EJEMPLO 211A.

EJEMPLO 214B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 214A en el EJEMPLO 18C.

EJEMPLO 214C

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 214B en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 214D

N-(4-(4-(((4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-((2-tienilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 214C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,06 (s a, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,39 (m, 2H), 3,51 (m, 5H), 3,25 (m, 4H), 2,99 (dd, 2H), 2,75 (dd, 2H).

EJEMPLO 215A

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el disulfuro de 2-tienilo por el EJEMPLO 213A en el EJEMPLO 211A.

EJEMPLO 215B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 215A en el EJEMPLO 21C.

EJEMPLO 215C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 215B en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 215D

5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 215C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d, 1H), 8,53 (d, 2H), 8,49 (s a, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,47 (s a, 4H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,87 (d, 2H), 3,80 (s a, 2H), 3,41 (s a, 3H), 3,22 (m, 5H), 2,40 (m, 4H), 1,58 (s a, 6H).

10 EJEMPLO 216C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 22C en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 216D

3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-4-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)butanamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 216C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,95 (s a, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (s a, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,42 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,30 (s a, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,93 (s a, 4H), 2,82 (d, 1H), 2,79 (s a, 4H).

20 EJEMPLO 217A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 214C en el EJEMPLO 18F.

EJEMPLO 217B

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((2-tienilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 217A en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,54 (s a, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,19 (m, 6H), 2,39 (m, 10H), 2,00 (m, 1H), 1,83 (m, 1H).

30 EJEMPLO 218A

Se agitó bajo H₂ (414 kPa (60 psi)) durante 3 horas una mezcla del EJEMPLO 18A (1,6 g) y 10 % de Pd/C (0,16 g) en metanol (70 ml) a 25 °C, se filtró y se concentró.

EJEMPLO 218B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 218A en el EJEMPLO 21D.

35 EJEMPLO 218C

Se trató con el EJEMPLO 218B (270 mg) y piridina (1 ml) a 0 °C cloruro de metanosulfonilo (68 μl), se agitó durante 1 hora, se trató con HCl 1 M (10 ml) y agua, se agitó durante 0,5 horas y se filtró. El filtrante se lavó con agua y se concentró.

EJEMPLO 2018D

40 Se agitó durante 30 minutos una mezcla del EJEMPLO 218C (120 mg), 4-(trifluorometoxi)tiofenol (140 mg), K₂CO₃ (158 mg) y acetona (14 ml) a reflujo, se enfrió hasta 25 °C y se concentró. El concentrado en diclorometano se lavó con agua y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 1-2 % de diclorometano/metanol.

EJEMPLO 218E

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 218D en el EJEMPLO 18F.

EJEMPLO 218F

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 218D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s a, 1H), 9,58 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,24 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,74 (s a, 6H), 2,14 (m, 2H).

EJEMPLO 219A

- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por 2-fenoxietilamina en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 219B

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-fenoxietil)amino)bencenosulfonamida

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 219A en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89 (s a, 1H), 8,71 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,37 (m, 3H), 7,26 (m, 3H), 6,94 (m, 3H), 6,88 (d, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,42 (s a, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,41 (m, 4H).

EJEMPLO 220A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 19A en el EJEMPLO 218A.

EJEMPLO 220B

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 220A en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 220C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 218B por el EJEMPLO 220B en el EJEMPLO 218C.

EJEMPLO 220D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 218C por el EJEMPLO 220C en el EJEMPLO 218D.

- 25 EJEMPLO 220E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 83977F en el EJEMPLO 18F.

EJEMPLO 220F

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 220E en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,51 (d, 3H), 7,41 (d, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,96 (s a, 2H), 3,61 (s a, 4H), 3,19 (s a, 4H), 3,01 (s a, 2H), 2,16 (m, 2H).

EJEMPLO 221A

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el 4-(trifluorometoxi)tiofenol por 4-metoxitiofenol y el EJEMPLO 218C por EJEMPLO 220C en el EJEMPLO 218D.

EJEMPLO 221B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 221A en el EJEMPLO 18F.

EJEMPLO 221C

- 40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-metoxifenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 221B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (s a, 1H), 9,86 (s a, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,76 (d, 3H), 7,72 (s a, 1H), 7,51 (d, 4H), 7,40 (d, 2H),

7,33 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 4,10 (m, 3H), 3,95 (s a, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,27 (s a, 4H), 3,17 (s a, 4H), 3,01 (s a, 3H), 2,15 (m, 2H).

EJEMPLO 222A

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el 4-(trifluorometoxi)tiofenol por 4-metiltiofenol y el EJEMPLO 218C por el EJEMPLO 220C en el EJEMPLO 218D.

EJEMPLO 222B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 222A en el EJEMPLO 18F.

EJEMPLO 222C

10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-metilfenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 222B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s a, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,93 (m, 4H), 4,28 (s a, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,96 (s a, 2H), 3,62 (s a, 4H), 3,34 (d, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,01 (s a, 4H), 2,17 (m, 4H).

EJEMPLO 223A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18C por el EJEMPLO 23C en el EJEMPLO 18E.

EJEMPLO 223B

20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((2-tienilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 223A en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,60 (s a, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,63 (dd, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,27 (s a, 4H), 3,85 (m, 2H), 3,17 (m, 4H), 3,06 (dd, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).

EJEMPLO 224A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 4-(trifluorometoxi)tiofenol por 4-clorotiofenol y el EJEMPLO 218C por el EJEMPLO 220C en el EJEMPLO 218D.

EJEMPLO 224B

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 224A en el EJEMPLO 18F.

EJEMPLO 224C

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-clorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 224B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,37 (m, 2H), 7,26 (m, 5H), 7,12 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 4,16 (s a, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 2,45 (s a, 2H), 2,40 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,86 (m, 1H).

EJEMPLO 225A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 4-(trifluorometoxi)tiofenol por 4-fluorotiofenol en el EJEMPLO 218D.

EJEMPLO 225B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 225A en el EJEMPLO 18F.

EJEMPLO 225C

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 225B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,36 (s a, 4H), 7,24 (m, 4H), 7,13 (dd, 1H), 6,96 (t, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,68 (d, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,27 (s a, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,87 (s a, 1H), 2,80 (s a, 1H), 2,49 (s a, 6H), 2,28 (m, 4H), 1,94 (m, 2H).

EJEMPLO 226A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 4-(trifluorometoxi)tiofenol por 4-fluorotiofenol y el EJEMPLO 218C por el EJEMPLO 220C en el EJEMPLO 218D.

EJEMPLO 226B

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 226A en el EJEMPLO 18F.

EJEMPLO 226C

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 226B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,13 (t, 2H), 6,96 (d, 2H), 4,22 (s a, 1H), 3,65 (s a, 6H), 3,31 (m, 6H), 2,64 (s a, 4H), 2,54 (s a, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 1,97 (m, 1H).

EJEMPLO 227A

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por terc-butil-1-piperazina en el EJEMPLO 2A.

EJEMPLO 227B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 227A en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 227C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 227B en el EJEMPLO 21C.

EJEMPLO 227D

25 Se agitó durante 3 horas una mezcla de 2,4-difluorobenzoato de etilo (194 mg), EJEMPLO 227C (250 mg) y K₂CO₃ (420 mg) en DMSO (1,7 ml) a 125 °C, se enfrió hasta 25 °C, se trató con diclorometano, se lavó con agua y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 2-10 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 227E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 227E en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 227F

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 227E en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s a, 1H), 9,62 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 6,76 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,40 (d, 3H), 3,15 (m, 4H), 2,75 (s a, 6H), 2,15 (m, 2H).

EJEMPLO 228A

40 Se trató con 4-oxo-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (1,5 g) en THF (7,5 ml) una mezcla de LDA 1,5 M en ciclohexano (5,5 ml) y THF (7,5 ml) a -78 °C, se agitó durante 25 minutos, se trató con bis(trifluorometanosulfonamida) de N-fenilo (2,8 g) en THF (7,5 ml), se agitó durante 10 minutos, se agitó durante 3 horas a 0 °C y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía sobre alúmina neutra con 10 % de acetato de etilo/hexanos.

45

EJEMPLO 228B

Se agitó durante 3 horas una mezcla del EJEMPLO 228A (480 mg), ácido 4-etoxicarbonilfenilborónico (308 mg), LiCl (182 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (82 mg) y Na₂CO₃ 2 M (2 ml) en tolueno (4,8 ml) a 90 °C, se enfrió hasta 25 °C y se trató con agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 2-5 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 228C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 228B en el EJEMPLO 21C.

EJEMPLO 228D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por el EJEMPLO 228C en el EJEMPLO 2A.

EJEMPLO 228E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 228D en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 228F

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 228E en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 228G

N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 228F en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,35 (s a, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,53 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,87 (m, 3H), 5,84 (s a, 1H), 4,13 (s a, 2H), 3,94 (m, 1H), 2,89 (m, 4H), 2,49 (s a, 6H), 2,24 (m, 2H), 1,89 (m, 2H),

EJEMPLO 229

N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 228F y la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,07 (s a, 2H), 8,56 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,89 (d, 3H), 7,79 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,10 (s a, 1H), 4,39 (s a, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,95 (s a, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (s a, 2H), 2,65 (s a, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,18 (m, 2H).

EJEMPLO 230

N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 227E y la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 18F en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,47 (s a, 4H), 7,38 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,62 (d, 2H), 6,53 (dd, 1H), 3,83 (m, 19), 3,38 (s a, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,91 (s a, 1H), 2,74 (s a, 1H), 2,52 (s a, 6H), 2,37 (m, 4H), 2,01 (m, 2H).

EJEMPLO 231A

Se agitó durante 10 horas una mezcla de 6-cloronicotinato de metilo (250 mg), EJEMPLO 227C (458 mg), TEA (0,24 ml) y acetonitrilo (1,5 ml) a 95 °C, se enfrió hasta 25 °C, se trató con diclorometano, se lavó con agua y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-2 % de metanol diclorometano.

EJEMPLO 231B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18 por el EJEMPLO 231A en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 231C

N-((6-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 231B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,31 (s a, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,25 (d, 4H), 7,13 (d, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,9,8 (m, 2H), 6,89 (m; 4H), 6,60 (d, 1H), 3,94 (m, 4H), 2,88 (m, 4H), 2,49 (s a, 6H), 2,24 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

EJEMPLO 232A

- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el 4-oxo-1-piperidincarboxilato de terc-butilo por 1-bencil-4-piperidona en el EJEMPLO 228A.

EJEMPLO 232B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 228A por el EJEMPLO 232A en el EJEMPLO 228B.

EJEMPLO 232C

- 15 Se agitó bajo hidrógeno durante 2 horas una mezcla del EJEMPLO 2326 (0,98 g) y 10 % de Pd/C (0,1 g) en etanol (50 ml) a 50 °C, se enfrió hasta 25 °C, se filtró y se concentró.

EJEMPLO 232D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por el EJEMPLO 232C en el EJEMPLO 2A.

EJEMPLO 232E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 232D en el EJEMPLO 2B.

- 20 EJEMPLO 232F

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 232E en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 232G

N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 232F en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,14 (m, 4H), 4,32 (s a, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,29 (d, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,81 (s a, 2H), 2,74 (s a, 6H), 2,14 (m, 2H), 1,84 (m, 3H).

EJEMPLO 233

- 30 N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 232F y la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,98 (m, 1H), 9,51 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,14 (m, 4H), 4,32 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,93 (s a, 2H), 3,39 (d, 4H), 3,29 (d, 3H), 3,18 (s a, 3H), 3,02 (s a, 2H), 2,80 (m, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,84 (m, 3H).

EJEMPLO 234

- 40 N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 228F y la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 18F en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,32 (s a, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,04 (m, 4H), 6,94 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,86 (s a, 1H), 5,78 (d, 1H), 4,11 (s a, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,25 (m, 2H), 1,86 (m, 2H).

EJEMPLO 235

N-((6-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 231B y la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (s a, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,51 (d, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,86 (d, 1H), 4,33 (s a, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,96 (s a, 4H), 3,62 (s a, 4H), 3,40 (m, 4H), 3,19 (m, 10 3H), 3,01 (s a, 2H), 2,80 (s a, 2H), 2,17 (m, 2H).

EJEMPLO 236

N-((6-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 231B y la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 18F en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,60 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,51 (d, 3H), 7,39 (d, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,29 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,11 (m, 2H).

EJEMPLO 237A

20 Se trató con bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,6 g) en dietil éter (37 ml) n-butillitio 2,5 M en hexanos (3 ml) a 25 °C, se agitó durante 1,5 horas, se trató con 4-(4-oxopiperidin-1-il)benzoato de etilo, preparado como se describe en Synthesis 1981, 8, 606, (1,47 g), en dietil éter (15 ml), se agitó durante 18 horas y se filtró. El filtrado se lavó con agua y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 237B

25 Se agitó durante 1,5 horas una mezcla del EJEMPLO 237A (400 mg) y 9-BBN 0,5 M (3,3 ml) en THF (2 ml) a 60 °C, se enfrió hasta 25 °C, se trató gota a gota con 2-bromo-4'-clorobifenilo (434 mg), K₂CO₃ (296 mg) y dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II)-diclorometano (24,5 mg) en agua (0,36 ml) y DMF (3,6 ml), se agitó durante 3 horas a 60 °C, se enfrió hasta 25 °C y se trató con agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 2-5 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 237C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 237B en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 237D

35 N-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 237C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,94 (s a, 1H), 9,43 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,27 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,78 (d, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,65 (t, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,44 (d, 2H), 0,96 (m, 2H).

EJEMPLO 238

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 237C y la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (s a, 1H), 9,75 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (m, 4H), 7,11 (m, 1H), 6,84 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,96 (s a, 2H), 3,78 (d, 4H), 3,40 (d, 4H), 3,20 (m, 2H), 3,02 (s a, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,45 (d, 2H), 0,98 (m, 2H).

50

EJEMPLO 239A

5 Se agitó bajo CO (1380 kPa (200 psi)) durante 5,5 horas una mezcla de 2,5-dibromopiridina (2,4 g), dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II)-diclorometano (430 mg) y TEA (2,9 ml) en metanol (10 ml), y DMF (10 ml) en un agitador de Parr a 50 °C, se enfrió hasta 25 °C, se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10-20 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 239B

Se agitó a 130 °C durante 24 horas una mezcla del EJEMPLO 239A (900 mg), EJEMPLO 227C (1,6 g) y DIEA (2,1 ml) en DMSO (5,9 ml), se enfrió hasta 25 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 30-50 % de acetato de etilo/hexanos.

10 EJEMPLO 239C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 239B en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 239D

N-((5-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-2-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 239C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,60 (s a, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,90 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,41 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 4,19 (m, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,74 (s, 6H), 2,14 (m, 2H).

EJEMPLO 240

20 N-((5-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-2-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 239C y la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s a, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,91 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,40 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 4,20 (m, 2H), 3,96 (s a, 4H), 3,40 (d, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,01 (s a, 4H), 2,17 (m, 2H).

EJEMPLO 241A

30 Se trató con NaBH₄ (2,2 g) en 1:1 de etanol/propano-2-ol (100 ml) el EJEMPLO 855947A (12,3 g) en propan-2-ol (57 ml) a 0 °C, se agitó a 25 °C durante 18 horas, se trató con NH₄Cl y salmuera y se extrajo con dietil éter. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10-30 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 241B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 241A en el EJEMPLO 2B.

35 EJEMPLO 241C

40 Se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,16 ml) una mezcla del EJEMPLO 241B (420 mg) y TEA (0,95 ml) en diclorometano (8,7 ml) a 0 °C, se agitó durante 0,5 horas, se trató con el EJEMPLO 228C (0,57 g), se agitó durante 1 hora a 0 °C y durante 5 horas a 25 °C, se trató con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-2 % de metanol/diclorometano.

EJEMPLO 241D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 241C en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 241E

45 N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 241D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,31 (d, 4H), 7,24 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,14

ES 2 697 403 T3

(m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,13 (s a, 1H), 4,07 (m, 1H), 2,93 (m, 6H), 2,61 (m, 6H), 2,39 (s a, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,44 (t, 2H), 0,97 (s a, 2H).

EJEMPLO 242A

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 855947A por 2-bromo-ciclohex-1-enocarboxaldehído, preparado como se describe en Collect. Czech. Chem. Commun. 1961, 26, 3059-3073, en el EJEMPLO 241A.

EJEMPLO 242B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 242A en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 242C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 241B por el EJEMPLO 242B en el EJEMPLO 241C.

10 EJEMPLO 242D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 242C en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 242E

N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 242D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s a, 1H), 9,60 (s a, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,17 (m, 8H), 6,14 (s a, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,66 (d, 4H), 3,40 (d, 3H), 3,12 (m, 4H), 2,75 (s a, 6H), 2,69 (s a, 1H), 2,29 (s a, 2H), 2,22 (s a, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,71 (s a, 4H).

EJEMPLO 243

20 N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 242D y la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s a, 1H), 9,60 (s a, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (m, 6H), 6,13 (s a, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,92 (m, 2R), 3,64 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 3,02 (s a, 4H), 2,70 (m, 2H), 2,29 (s a, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,71 (s a, 4H).

EJEMPLO 244

30 N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 241D y la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,24 (t, 2H), 7,16 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 6,10 (s a, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,55 (s a, 4H), 3,34 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,01 (s a, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,46 (t, 2H), 0,98 (s, 6H).

EJEMPLO 245A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 4-(4-oxopiperidin-1-il)benzoato de etilo por 1,4-ciclohexanodiona monoetileno cetal en el EJEMPLO 237A.

40 EJEMPLO 245B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 237A por el EJEMPLO 245A en el EJEMPLO 237B.

EJEMPLO 245C

45 Se agitó a 25 °C durante 7 horas una mezcla del EJEMPLO 245B (1,9 g) y 35 % de TFA acuoso (42 ml) en cloroformo (61 ml) y se trató con agua y diclorometano. El extracto se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 245D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 4-oxo-1-piperidincarboxilato de terc-butilo por el EJEMPLO 245C y sustituyendo la N-fenilbis(trifluorometanosulfonamida) por 2-(N,N-bis(trifluorometilsulfonyl)amino)-5-cloropiridina en el EJEMPLO 228A.

5 EJEMPLO 245E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 228A por el EJEMPLO 245D en el EJEMPLO 228B.

EJEMPLO 245F

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18 por el EJEMPLO 245E en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 245G

10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1-ciclohexen-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 245F en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,16 (m, 4H), 7,11 (m, 1H), 6,16 (s a, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,14 (m, 3H), 2,74 (s, 6H), 2,61 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,68 (m, 3H), 1,17 (m, 1H).

EJEMPLO 246

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1-ciclohexen-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 245F y la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 7,23 (m, 2N), 7,15 (m, 4H), 7,10 (m, 1H), 6,14 (s a, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,77 (s a, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,59 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 2,02 (d, 1H), 1,67 (m, 3H), 1,15 (m, 1H).

25 EJEMPLO 247A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 2,4-difluorobenzoato de etilo por 4-fluorobenzoato de metilo y el EJEMPLO 227C por cis-octahidropirrol[3,4-c]pirrol en el EJEMPLO 227D.

EJEMPLO 2478

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por el EJEMPLO 247A en el EJEMPLO 2A.

30 EJEMPLO 247C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 247B en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 247D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 247C en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 247E

35 N-(4-((3aR,6aS)-5-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 247D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s a, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,65 (s a, 2H), 7,49 (m, 4H), 7,38 (s a, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,19 (m, 6H), 6,83 (m, 1H), 6,46 (m, 2H), 4,34 (s a, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,28 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,80 (m, 6H), 2,41 (s a, 2H).

EJEMPLO 248A

Se agitó durante 12 horas una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonilo (10 g), TEA (10,87 ml) y bis(2,4-dimetoxibencil)amina (12,38 g) en diclorometano (200 ml) a 25 °C, se trató con diclorometano (200 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (100 ml) y salmuera y se concentró.

EJEMPLO 248B

Se agitó durante 4 horas una mezcla del EJEMPLO 248A (20,98 g) y metilamina 2 M en THF (400 ml) a 80 °C y se concentró. El concentrado se trató con acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. El extracto se secó (Mg₂SO₄), se filtró y se concentró.

5 EJEMPLO 248C

Se trató con 20 % de fosgeno en tolueno (10,1 ml) una mezcla del EJEMPLO 248B (1 g) y 3,56 mmol/g de N,N-DIEA soportado en polímero (2,65 g) en diclorometano (10 ml), se calentó a 40 °C durante 24 horas, se filtró y se concentró.

EJEMPLO 248D

- 10 Se calentó durante 12 horas una mezcla del EJEMPLO 248C (200 mg), TEA (141 µl) y N-metil-4-trifluorometoxifenilalanina (129 mg) en diclorometano (2 ml) a 50 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 70 % de acetato de etilo/hexano.

EJEMPLO 248E

- 15 Se agitó a 25 °C durante 30 minutos el EJEMPLO 248D (57 mg) en trietilsilano/TFA/diclorometano (0,05 ml/0,45 ml/0,5 ml) y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 80 % de acetato de etilo/hexano.

EJEMPLO 248F

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil-4-(trifluorometoxi)anilino)carbonil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 248E en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,72 (a, 1H), 7,41 (m, 8H), 7,28 (d, 1H), 6,92 (m, 6H), 4,26 (a, 2H), 3,74 (a, 2H), 3,13 (a, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,82 (a, 2H)

EJEMPLO 249A

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la N-metil-4-trifluorometoxianilina por N-metil-2-metilalanina en el EJEMPLO 248D.

EJEMPLO 249B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 248D por el EJEMPLO 249A en el EJEMPLO 248E.

EJEMPLO 249C

- 30 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((2-dimetilanilino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 249B en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) 8,30 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,75 (a, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,43 (q, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,64 (t, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,31 (a, 2H), 3,80 (a, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,14 (a, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,84 (a, 4H), 1,95 (s, 3H).

EJEMPLO 250A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la N-metil-4-trifluorometoxianilina por N-metil-4-metoxianilina en el EJEMPLO 248D.

40 EJEMPLO 250B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 248D por el EJEMPLO 250A en el EJEMPLO 248E.

EJEMPLO 250C

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((4-metoxi(metil)anilino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 250B en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (d, 1H),

7,86 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,73 (a, 1H), 7,52 (a, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,49 (d, 2H), 4,28 (a, 2H), 3,81 (a, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,14 (a, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,82 (a, 4H).

EJEMPLO 251A

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la N-metil-4-trifluorometoxianilina por N-metil-4-metilanalina en el EJEMPLO 248D.

EJEMPLO 251B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 248D por el EJEMPLO 251A en el EJEMPLO 248E.

EJEMPLO 251C

- 10 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((4-dimetilanilino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 251B en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (d, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,73 (a, 1H), 7,52 (m, 2H); 7,47 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,71 (d, 2H), 6,66 (d, 2H), 4,28 (a, 2H), 3,80 (a, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,14 (a, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,82 (a, 4H), 1,90 (s, 3H)

- 15

EJEMPLO 252A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la N-metil-4-trifluorometoxianilina por N-difenilmetilmetilamina en el EJEMPLO 248D.

EJEMPLO 252B

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 248D por el EJEMPLO 252A en el EJEMPLO 248E.

EJEMPLO 252C

4-(((benzhidril(metil)amino)carbonil)(metil)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 252B en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8-35 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,74 (dd, 4H), 7,50 (m, 4H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (m, 6H), 7,29 (m, 2H), 7,16 (d, 4H), 6,92 (d, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,33 (a, 2H), 3,84 (a, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,13 (a, 3H), 2,82 (a, 2H), 2,69 (s, 3H).

EJEMPLO 253A

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo la N-metil-4-trifluorometoxianilina por (S)-(-)-N-metil-1-fenetilamina en el EJEMPLO 248D.

EJEMPLO 253B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 248D por el EJEMPLO 253A en el EJEMPLO 248E.

EJEMPLO 253C

- 35 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil((1S)-1-feniletil)amino)carbonil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 253B en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (a, 6H), 7,33 (a, 8H), 6,93 (d, 2H), 5;17 (q, 1H), 4,37 (a, 2H) 3,84 (a, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,11 (a, 4H), 2,84 (a, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,46 (d, 3H)

- 40 EJEMPLO 254A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la N-metil-4-trifluorometoxianilina por 2-(4-metilpiperazinil)-1-fenetilmetilamina en el EJEMPLO 248D.

EJEMPLO 254B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 248D por el EJEMPLO 254A en el EJEMPLO 248E.

- 45

EJEMPLO 254C

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-feniletil)amino)carbonil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 254B en el EJEMPLO 1D. 1H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,76 (d, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (m, 5H), 7,34 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 5,31 (dd, 1H), 4,36 (a, 2H), 3,84 (a, 2H), 3,42 (a, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,07 (a, 8H), 2,86 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,33 (m, 2H) .

EJEMPLO 255A

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo la N-metil-4-trifluorometoxianilina por 2-morfolina-4-il-1-fenilmetilamina en el EJEMPLO 248D.

EJEMPLO 255B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 248D por el EJEMPLO 255A en el EJEMPLO 248E.

EJEMPLO 255C

15 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil(2-(morfolin-4-il)-1-feniletil)amino)carbonil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 255B en el EJEMPLO 1D. 1H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,47 (m, 13H), 6,93 (d, 2H), 5,57 (a, 1H), 4,37 (a, 2H), 3,83 (a, 8H), 3,25 (s, 3H), 3,13 (a, 6H), 2,84 (a, 4H), 2,64 (s, 3H)

EJEMPLO 256A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la N-metil-4-trifluorometoxianilina por (1,2-difenil-etil)metilamina en el EJEMPLO 248D.

EJEMPLO 256B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 248D por el EJEMPLO 256A en el EJEMPLO 248E.

EJEMPLO 256C

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1,2-difeniletil)(metil)amino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 256B en el EJEMPLO 1D. 1H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,75 (d, 3H), 7,38 (m, 18H), 7,22 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 5,58 (dd, 1H), 4,32 (a, 2H), 3,65 (a, 6H), 3,40 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,10 (a, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,66 (s, 3H)

EJEMPLO 257A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la N-metil-4-trifluorometoxianilina por (2-(metilamino)-2-feniletil)dimetilamina en el EJEMPLO 248D.

EJEMPLO 257B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 248D por el EJEMPLO 257A en el EJEMPLO 248E.

EJEMPLO 257C

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((2-(dimetilamino)-1-feniletil)(metil)amino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 257B en el EJEMPLO 1D. 1H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,74 (d, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,40 (m, 13H), 6,91 (d, 2H), 5,54 (dd, 1H), 4,00 (a, 8H), 3,25 (s, 3H), 3,14 (a, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,61 (s, 3H)

EJEMPLO 258

3-amino-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

5 Se agitó bajo H₂ (balón) durante 2 horas una mezcla del EJEMPLO 10 (400 mg) y 30 % de Pd/C (120 mg) en 1:1 de metanol/acetato de etilo (10 ml) a 25 °C y se filtró. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 40 % de acetonitrilo/diclorometano. ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 7,87 (a, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,40 (m, 6H), 7,17 (m, 8H), 6,38 (a, 1H), 5,17 (a, 4H), 4,29 (s, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,95 (s, 2H), 2,49 (a, 2H)

EJEMPLO 259

10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-(2-(fenilsulfanil)etil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-sulfonamida

15 Se agitó durante 2 horas una mezcla del EJEMPLO 258 (50 mg) y nitrito de sodio (7,2 mg) en agua/ácido clorhídrico/ácido acético (0,38 ml/0,562 ml/2 ml) a 0 °C y se concentró. El concentrado en 1:1 de DMSO/metanol (10,5 ml) y se purificó por HPLC con 0-70 % de acetonitrilo/agua con 0,1 % de TFA. ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,69 (d, 2H), 1,49 (m, 3H), 7,42 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,19 (m, 5H), 5,66 (d, 2H), 4,82 (t, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,42 (a, 8H)

EJEMPLO 260

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-(2-(fenilsulfanil)etil)-1H-bencimidazol-5-sulfonamida

20 Se calentó a 100 °C durante 3 horas el EJEMPLO 258 (60 mg) en ácido fórmico (2 ml) y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC con 0-70 % de acetonitrilo/agua con 0,1 % de TFA. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,30 (dd, 1H), 7,16 (m, 8H), 6,63 (d, 2H), 4,48 (t, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,42 (a, 4H), 3,35 (t, 2H), 3,00 (a, 4H).

EJEMPLO 261

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y 4-(ciclohexilmetilamino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,27 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,66 (m, 5H), 1,47 (m, 2H), 1,08 (m, 7H).

EJEMPLO 262

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y 4-(ciclohexilamino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (d; 1H), 8,31 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,34 (m, 9H), 7,15 (m, 1H), 6,79 (d, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,39 (d, 2H), 3,02 (m, 3H), 2,84 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,30 (m, 9H).

EJEMPLO 263

40 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y 4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (m, 1H), 8,51 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,33 (m, 11H), 7,15 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,82 (d, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,85 (m, 4H), 1,57 (s, 6H), 1,46 (m, 2H), 1,17 (m, 2H).

EJEMPLO 264A

50 Se trató con ADDP (0,482 g) una mezcla de tiofenol (0,2 ml), (1-amino-ciclopentil)metanol (0,2 g), tributilfosfina (0,5 ml) y THF (30 ml) a 0 °C, se agitó durante 1 hora, se agitó a 25 °C durante 18 horas y se concentró. El

concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 50 % de acetato de etilo/hexanos y 5 % de metanol/diclorometano.

EJEMPLO 264B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 264A en el EJEMPLO 21D.

5 EJEMPLO 264C

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-((fenilsulfanil)metil)ciclopentil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 264B en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,50 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,39 (m, 8H), 7,11 (m, 3H), 6,79 (m, 5H), 4,33 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,64 (m; 4H).

EJEMPLO 265

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-((fenilsulfanil)metil)ciclopentil)amino)bencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y EJEMPLO 264B, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,34 (m, 8H), 7,16 (m, 4H), 6,83 (m, 5H), 3,57 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,85 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,18 (m, 2H).

20 EJEMPLO 266

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-((fenilsulfanil)metil)ciclopentil)amino)bencenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 264B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (d, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,72 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,99 (m, 3H), 6,72 (m, 3H), 4,46 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 2,13 (m, 4H), 1,80 (m, 4H).

EJEMPLO 267A

30 Se agitó durante 16 horas una mezcla de (S)-2-aminobutan-1-ol (1 g), tributilfosfina (3 ml) y disulfuro de fenilo (2,64 g) en tolueno (20 ml) a 85 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 1 % de metanol/diclorometano.

EJEMPLO 267B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 267A en el EJEMPLO 210.

EJEMPLO 267C

35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 267B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,38 (m, 6H), 7,24 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,51 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

40 EJEMPLO 268

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y EJEMPLO 267B, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.35 (m, 10H), 7.19 (m, 4H), 6.72 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.13 (m, 5H), 2.99 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.58 (m, 3H), 1.31 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

EJEMPLO 269

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 267B en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,36 (m, 10H), 7,19 (m, 3H), 0,74 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 3,64 (m, 3H), 3,31 (m, 4H), 3,11 (s, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,69 (m, 2H), 0,98 (t, 3H).

EJEMPLO 270A

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el (S)-2-amino-butan-1-ol por (S)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol en el EJEMPLO 267A.

EJEMPLO 270B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 270A en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 270C

15 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-metil-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 270B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,35 (m, 8H), 7,22 (m, 4H), 6,79 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,09 (d, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,73 (m, 3H), 0,96 (d, 3H), 0,86 (d, 3H).

EJEMPLO 271

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-metil-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y EJEMPLO 270B, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, 1H), 8,36 (d, 2H), 7,98 (dd, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,35 (m, 9H), 7,20 (m, 4H), 6,64 (m, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 1,57 (m, 5H), 1,30 (m, 2H), 0,95 (d, 3H), 0,85 (d, 3H).

EJEMPLO 272A

30 Se trató con borano 1 M-THF (15 ml) ácido 1-terc-butoxicarbonilaminociclopropanocarboxílico (1,018 g) en THF (6 ml) a 0 °C, se agitó a 25 °C, se trató con NaOH 3 M (5 ml) y se extrajo con dietil éter. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 272B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el (S)-2-amino-butan-1-ol por el EJEMPLO 272A en el EJEMPLO 267A.

EJEMPLO 272C

Se agitó durante 16 horas 272B (0,090 g) en diclorometano/TFA a 25 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % de metanol/diclorometano.

EJEMPLO 272 D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 272C en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 272E

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1-((fenilsulfanil)metil)ciclopropil)amino)benzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 272D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,25 (m, 3H), 7,06 (m, 3H), 6,80 (d, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,22 (s, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,01 (m, 4H).

EJEMPLO 273A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el (S)-2-amino-butan-1-ol por éster terc-butílico de ácido (1-hidroximetil-ciclohexil)carbámico, preparado como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003; 13; 1883, en el EJEMPLO 267A.

5 EJEMPLO 273B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 272B por el EJEMPLO 273A en el EJEMPLO 272C.

EJEMPLO 273C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 273B en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 273D

10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-((fenilsulfanil)metil)ciclohexil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil(propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 273C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,47 (m, 5H), 7,32 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,94 (m, 6H), 6,78 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 2,31 (m, 4H), 1,47 (m, 10H).

15

EJEMPLO 274A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el (S)-2-amino-butan-1-ol por (R)-2-amino-propan-1-ol en el EJEMPLO 267A.

EJEMPLO 274B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 274A en el EJEMPLO 21D.

20 EJEMPLO 274C

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-metil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil(propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 274B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (s a, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,34 (m, 9H), 7,22 (m, 3H), 6,77 (d, 2H), 6,63 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,10 (d, 2H), 2,48 (m, 4H), 1,43 (d, 3H).

25

EJEMPLO 275A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el (S)-2-amino-butan-1-ol por (S)-2-amino-propan-1-ol en el EJEMPLO 267A.

EJEMPLO 275B

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 275A en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 275C

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-1-metil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil(propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 275B en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,35 (m, 10H), 7,20 (m, 3H), 6,77 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,27 (t, 4H), 3,12 (m, 2H), 2,48 (t, 4H), 1,45 (d, 3H).

35

EJEMPLO 276A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el (S)-2-amino-butan-1-ol por éster terc-butílico de ácido (1R, 2R)-(2-hidroxiciclohexil)carbámico, preparado como se describe en Synth. Commun. 1992, 22, 3003, en el EJEMPLO 267A.

40

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 272B por el EJEMPLO 276A en el EJEMPLO 272C.

EJEMPLO 276C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 276B en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 276D

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R,2S)-2-(fenilsulfanil)ciclohexil)amino)benzenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 276C en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,35 (m, 10H), 7,09 (m, 3H), 6,76 (m, 3H), 3,84 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 1,73 (m, 8H).

EJEMPLO 277

10 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-(trifluorometil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 276C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,35 (m, 8H), 7,23 (m, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,78 (m, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 1,75 (m, 8H).

15 EJEMPLO 278A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el (S)-2-amino-butan-1-ol por éster terc-butílico de ácido (1S,2R)-(2-hidroxiciclohexil)carbámico, preparado como se describe en Eur. J. Org. Chem., 1998, 9, 1771, en el EJEMPLO 267A.

EJEMPLO 278B

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 272B por el EJEMPLO 278A en el EJEMPLO 272C.

EJEMPLO 278C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 278B en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 278D

25 4-(((1R)-5-amino-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 278C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,35 (m, 8H), 7,12 (m, 3H), 6,80 (m, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 1,85 (m, 8H).

30 EJEMPLO 279A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el (S)-2-amino-butan-1-ol por éster terc-butílico de ácido S-(1-hidroximetil-2-piridin-3-il-etil)-carbámico en el EJEMPLO 267A.

EJEMPLO 279B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 272B por el EJEMPLO 279A en el EJEMPLO 272C.

35 EJEMPLO 279C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 279B en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 279D

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-ilmetil)etil)amino)benzenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 795333C en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, 1H), 8,48 (m, 3H), 7,97 (dd, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,37 (m, 9H), 7,23 (m, 5H), 6,75 (d, 2H), 6,53 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,26 (m, 5H), 3,13 (d, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,48 (m, 4H).

EJEMPLO 280

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-9-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-ilmetil)etil)amino)bencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y EJEMPLO 279C, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,34 (m, 9H), 7,19 (m, 4H), 6,90 (d, 2H), 6,54 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,34 (m, 6H), 3,12 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,94 (s, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,45 (m, 2H),

EJEMPLO 281

10 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S,2R)-2-(fenilsulfanil)ciclohexil)amino)bencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 278C en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,95 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,41 (m, 8H), 7,24 (m, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,80 (d, 1H), 6,74 (d, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,29 (m, 8H), 2,52 (s, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,81 (m, 5H), 1,51 (m, 2H).

EJEMPLO 282A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el (S)-2-amino-butan-1-ol y disulfuro de fenilo por (1-amino-ciclopentil)-metanol y bis(2-metil-3-furil)disulfuro, respectivamente, en el EJEMPLO 267A.

EJEMPLO 282B

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 282A en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 282C

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1-(((2-metil-3-furil)sulfanil)metil)ciclopentil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 282B en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,33 (m, 7H), 6,91 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,78 (d, 2H), 5,99 (d, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,14 (s a, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,78 (m, 4H).

EJEMPLO 283

30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1-(((2-metil-3-furil)sulfanil)metil)ciclopentil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 282B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,23 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,00 (d, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,78 (m, 4H).

EJEMPLO 284

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-ilmetil)etil)amino)bencenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 279C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, 1H), 8,50 (m, 3H), 7,98 (dd, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,35 (m, 8H), 7,21 (m, 4H), 6,78 (d, 2H), 6,53 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,27 (m, 5H), 3,13 (d, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,48 (m, 4H).

EJEMPLO 285A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el bromuro de 2-bromobencilo por 2-bromo-3-bromometilpiridina, preparada como se describe en J. Am. Chem. Soc, 1985, 107, 7487, en el EJEMPLO 2A.

EJEMPLO 285B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 285A en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 285C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 285B en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 285D

5 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-3-piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 285C en el EJEMPLO ID. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,58 (m, 5H), 7,16 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,39 (d, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 2,14 (m, 2H).

10 EJEMPLO 286

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 285C y 3-nitro-4-(2-fenilsulfaniletilamino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,41 (m, 4H), 7,30 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,73 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,57 (q, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,20 (t, 2H), 2,97 (m, 4H).

EJEMPLO 287

20 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 285C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 0,30 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,57 (m, 5H), 7,16 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,97 (d, 2H), 3,58 (m, 7H), 3,38 (m, 5H), 3,19 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,17 (m, 2H).

EJEMPLO 288A

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico y EJEMPLO 2A por ácido fenilborónico y EJEMPLO 285A, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 288B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 288A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 288C

3-nitro-N-(4-(4-((2-fenilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 288B y 3-nitro-4-(2-fenilsulfaniletilamino)-benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO ID. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (d, 1H), 8,65 (m, 2H), 8,14 (dd, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,43 (m, 5H), 7,28 (m, 4H), 6,80 (m, 3H), 3,56 (m, 4H), 3,31 (m, 4H), 3,21 (t, 2H), 2,51 (m, 4H).

40 EJEMPLO 289

4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((2-fenilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 288B y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,67 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,48 (m, 6H), 7,26 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 6,88 (d, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,25 (m, 6H), 2,51 (m, 10H), 2,13 (m, 1H), 1,92 (m, 1H).

EJEMPLO 290

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((2-fenilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 288B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,43 (m, 5H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,43 (m, 4H), 2,35 (m, 6H), 2,01 (m, 1H), 1,91 (m, 1H).

EJEMPLO 291A

- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico y EJEMPLO 2A por ácido 4-(metilsulfanil)fenilborónico y EJEMPLO 285A, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 291B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 291A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 291C

- 15 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-(metilsulfanil)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 291B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,74 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,04 (m, 4H), 6,94 (d, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,43 (m, 5H), 3,24 (m, 3H), 3,04 (t, 4H), 2,87 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,24 (m, 2H).

- 20 EJEMPLO 292A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico y EJEMPLO 2A por ácido 4-metoxifenilborónico y EJEMPLO 285A, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 292B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 292A en el EJEMPLO 2C.

- 25 EJEMPLO 292C

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-metoxifenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 292B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,21 (m, 3H), 7,01 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,18 (s, 4H), 3,00 (d, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,33 (s, 6H), 1,95 (m, 2H).

EJEMPLO 293A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico y EJEMPLO 2A por ácido 4-dimetilaminofenilborónico y EJEMPLO 285A, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

- 35 EJEMPLO 293B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 293A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 293

N-(4-(4-((2-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 293B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,66 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,96 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 3,00 (s, 6H), 2,86 (s, 7H), 2,54 (m, 4H), 2,22 (m, 2H).

EJEMPLO 294A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico y EJEMPLO 2A por ácido 4-fluorofenilborónico y EJEMPLO 285A, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 294B

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 294A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 294

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 294B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,74 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,03 (m, 4H), 6,95 (d, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,47 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 3,23 (m, 3H), 3,08 (m, 4H), 2,86 (s, 6H), 2,24 (m, 2H).

EJEMPLO 295A

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico y EJEMPLO 2A por ácido 4-(metanosulfonil)fenilborónico y EJEMPLO 285A, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 295B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 295A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 295C

- 20 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 295B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (m, 3H), 8,02 (d, 2H), 7,89 (m, 3H), 7,80 (m, 3H), 7,32 (m, 3H), 7,19 (m, 3H), 6,73 (m, 3H), 4,06 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,24 (m, 4H), 3,12 (d, 2H), 2,85 (m, 3H), 2,59 (s, 6H), 2,51 (m, 5H), 2,19 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

EJEMPLO 205A

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por bromhidrato de 2-bromoetilamina en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 296A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 2-mercaptoimidazol por piridin-4-il-metanotiol en el EJEMPLO 205B.

EJEMPLO 296B

- 30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(piridin-4-ilsulfanil)etil)amino)benzoesulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzoesulfonamida en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (d, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,19 (dd, 1H), 7,62 (d, 3H), 7,35 (m, 7H), 7,15 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 3,70 (q, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,32 (m, 6H), 2,53 (m, 4H).

- 35 EJEMPLO 297A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-(metanosulfonil)fenilborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 297B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 297A en el EJEMPLO 2C.

- 40 EJEMPLO 297C

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(metilsulfonil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 297B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,66 (d, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,29

(m, 2H), 7,19 (m, 4H), 6,71 (m, 3H), 4,04 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,10 (m, 6H), 2,85 (m, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,45 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H).

EJEMPLO 298

5 N-(4-(4-((4'-(metilsulfonil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 297B y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,87 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 6,93 (s, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,54 (m, 12H), 3,40 (d, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,19 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,17 (m, 2H).

EJEMPLO 299A

15 Se trató con dicarbonato de di(terc-butilo) (0,873 g) el EJEMPLO 19C (0,938 g) en diclorometano (10 ml) a 25 °C, se agitó durante 24 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 20-60 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 299B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 67A por el EJEMPLO 299A en el EJEMPLO 67B.

EJEMPLO 299C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 272B por el EJEMPLO 299B en el EJEMPLO 272C.

20 EJEMPLO 299D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 299C en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 299E

25 Se trató con borano 1 M-THF (8 ml) el EJEMPLO 299D (0,485 g) a 25 °C, se agitó durante 16 horas, se trató con metanol (5 ml) y se concentró. El concentrado se sometió a reflujo en metanol/HCl 12M (30 ml/6 ml) durante 8 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 1-20 % de metanol/diclorometano saturado con NH₃.

EJEMPLO 299F

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfonil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 299E en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,63 (dd, 3H), 7,46 (m, 3H), 7,34 (m, 6H), 7,24 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,54 (m, 1H), 3,69 (m, 4H), 3,45 (d, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,47 (m, 6H), 2,34 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,86 (m, 2H).

EJEMPLO 300A

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-dimetilaminofenilborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 300B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 300A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 300C

40 N-(4-(4-((4'-(dimetilamino)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 300B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (m, 6H), 7,24 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 6,79 (m, 4H), 4,07 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,21 (m, 8H), 2,92 (s, 6H), 2,56 (s, 6H), 2,43 (m, 4H), 2,05 (m, 2H).

EJEMPLO 301A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19C por el EJEMPLO 18C en el EJEMPLO 299A.

EJEMPLO 301B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 67A por el EJEMPLO 301A en el EJEMPLO 67B.

5 EJEMPLO 301C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 272B por el EJEMPLO 301B en el EJEMPLO 272C.

EJEMPLO 301D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 301C en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 301E

10 (3R)-3-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-4-(fenilsulfonil)butanamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 301D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (m, 2H), 7,90 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,58 (dd, 2H), 7,50 (m, 6H), 7,38 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,94 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,77 (m, 4H), 2,42 (m, 4H).

15 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,94 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,77 (m, 4H), 2,42 (m, 4H).

EJEMPLO 302A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el (S)-2-amino-butan-1-ol por éster terc-butílico de ácido 3-amino-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico, preparado como se describe en J. Org. Chem., 1997, 62, 4197, en el EJEMPLO 267A.

EJEMPLO 302B

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 302A en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 302C

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 302B en el EJEMPLO 2D.

EJEMPLO 302D

25 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((3S,4R)-(fenilsulfanil)pirrolidin-4-il)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 272B por el EJEMPLO 302C en el EJEMPLO 272C. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,55 (m, 7H), 7,36 (m, 7H), 6,96 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,86 (q, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,14 (m, 4H).

30 EJEMPLO 303

N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-4-ilsulfanil)propil)amino)bencenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por piridina-4-tiol en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,64 (m, 1H), 8,23 (m, 2H), 7,83 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,36 (m, 7H), 7,23 (m, 5H), 7,11 (m, 3H), 6,85 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,21 (m, 6H), 3,10 (m, 1H), 2,46 (m, 4H), 2,26 (m, 1H), 2,12 (m, 1H).

EJEMPLO 304A

40 Se agitó durante 21 horas una mezcla de 3-bromo-4-metilpiridina (1,34 g) y NCS (1,43 g) en CCl₄ (10 ml) a reflujo y se filtró. El filtrado se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-30 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 304B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el bromuro de 2-bromobencilo por el EJEMPLO 304A en el EJEMPLO 2A.

EJEMPLO 304C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 304B en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 304D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 304C en el EJEMPLO 2C.

5 EJEMPLO 304E

N-(4-(4-((3-(4-clorofenil)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 304D por el EJEMPLO 2C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (d, 1H), 9,33 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,57 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,17 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,39 (d, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,75 (m, 3H), 2,73 (m, 3H), 2,14 (m, 2H).

EJEMPLO 305

N-(4-(4-((3-(4-clorofenil)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 304D y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,66 (m, 2H), 8,11 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,27 (m, 5H), 6,81 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,42 (m, 4H), 3,20 (t, 2H), 2,75 (m, 4H).

20 EJEMPLO 306A

Se trató con cianoborohidruro de sodio (0,36 g) 2-bromo-ciclopent-1-enocarbaldehído, preparado como se describe en Collect. Czech. Chem. Commun., 1961, 26, 3059-3073, (1,5 g), éster etílico de ácido 4-piperazin-1-il-benzoico (2 g) en etanol (10 ml) a 25 °C, se ajustó el pH a 5-6 con ácido acético, se agitó durante 18 horas, se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5-10 % de acetato de etilo/hexanos.

25

EJEMPLO 306B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 306A en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 306C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 306B en el EJEMPLO 2C.

30 EJEMPLO 306D

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclopenten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 306C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,97 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,54 (m, 4H), 3,39 (d, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,64 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,96 (m, 2H).

EJEMPLO 307A

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el 2-bromo-ciclopent-1-enocarbaldehído por 2-bromo-ciclohex-1-enocarbaldehído, preparado como se describe en Collect. Czech. Chem. Commun., 1961, 26, 3059, en el EJEMPLO 306A.

EJEMPLO 307B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 307A en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 307C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 307B en el EJEMPLO 2C.

45

EJEMPLO 307D

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 307C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,89 (m, 6H), 6,70 (d, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,89 (m, 4H), 2,49 (s, 6H), 2,24 (s, 2H), 1,98 (d, 4H), 1,89 (q, 2H), 1,43 (m, 4H).

EJEMPLO 308A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 306A en el EJEMPLO 2C.

10 EJEMPLO 308B

N-(4-(4-((2-bromo-1-ciclopenten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 308A en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,09 (m, 4H), 6,98 (d, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,35 (d, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,70 (s, 6H), 2,64 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,10 (q, 2H), 1,93 (m, 2H).

EJEMPLO 309

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 307C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,17 (m, 5H), 7,04 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,36 (m, 4H), 3,21 (m, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,34 (m, 5H), 2,19 (m, 5H), 2,01 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,67 (m, 4H).
- 25

EJEMPLO 310

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 307C y EJEMPLO 18F, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (d, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,24 (m, 6H), 7,12 (m, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,16 (m, 6H), 3,07 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,19 (m, 4H), 2,10 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,57 (m, 4H).

EJEMPLO 311A

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 307A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 311B

N-(4-(4-((2-bromo-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 311A en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,12 (m, 3H), 7,03 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,30 (m, 8H), 3,15 (m, 4H), 2,74 (s, 6H), 2,56 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,15 (q, 2H), 1,68 (m, 4H).

EJEMPLO 312A

- 45 Se trató con PBr₃ (10 ml) una mezcla de DMF (10 ml) y cloroformo (200 ml) a 5 °C, se agitó a 25 °C durante 40 minutos, se trató con tetrahidropiran-4-ona (5 g) en cloroformo (50 ml) a 0 °C, se agitó a 25 °C durante 18 horas, se vertió sobre hielo, se trató con bicarbonato sódico y se extrajo con dietil éter. El extracto se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 312B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 2-bromo-ciclopent-1-enocarbaldehído por 312A en el EJEMPLO 306A.

EJEMPLO 312C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 312B en el EJEMPLO 2B;

5 EJEMPLO 312D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 312C en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 312E

N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 312D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 6,98 (m, 4H), 6,89 (m, 4H), 6,70 (d, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,13 (s, 8H), 2,88 (m, 4H), 2,49 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,89 (q, 2H).

EJEMPLO 313A

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A y ácido 4-clorofenilborónico por el EJEMPLO 312B y ácido 4-metoxifenilborónico, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 313B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 313A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 313

- 20 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-metoxifenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

- Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 313B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 7,05 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,39 (d, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,74 (m, 8H), 2,26 (s, 2H), 2,20 (s, 2H), 2,15 (q, 2H), 1,70 (s, 4H)
- 25

EJEMPLO 314A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A y ácido 4-clorofenilborónico por el EJEMPLO 312B y ácido 4-fluorofenilborónico, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 313B

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 314A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 314C

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-fluorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

- Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 313B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (m, 8H), 6,96 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,77 (m, 8H), 2,27 (s, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,15 (q, 2H), 1,72 (s, 4H).
- 35

EJEMPLO 315A

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A y ácido 4-clorofenilborónico por el EJEMPLO 307A y ácido fenilborónico, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 315B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 315A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 315C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 315B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,13 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,39 (d, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,74 (m, 8H), 2,29 (s, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,14 (q, 2H), 1,72 (m, 4H).

EJEMPLO 316A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 2-bromo-ciclopent-1-enocarbaldehído por 2-bromo-ciclooct-1-enocarbaldehído en el EJEMPLO 306A.

EJEMPLO 316B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 316A en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 316C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 316B en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 316D

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-cicloocten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 316C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,17 (m, 8H), 6,95 (d, 2H), 4,19 (m, 5H), 3,89 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,14 (q, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,41 (m, 2H).

EJEMPLO 317A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A y ácido 4-clorofenilborónico por el EJEMPLO 312B y ácido 4-metiltiofenilborónico, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 317B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 317A en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 317C

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-(metilsulfanil)fenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 317B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,22 (m, 4H), 7,11 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,65 (m, 4H), 3,39 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,24 (m, 4H), 2,14 (q, 2H), 1,71 (m, 4H).

EJEMPLO. 318A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 2-bromo-ciclopent-1-enocarbaldehído por 2-bromo-ciclohept-1-enocarbaldehído en el EJEMPLO 306A.

EJEMPLO 318B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 318A en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 318C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 318B en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 318D

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohepten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 318C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,75 (m, 8H), 2,46 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,56 (m, 4H).

EJEMPLO 319

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohepten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfany)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 318C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,14 (m, 6H), 6,93 (d, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,91 (m, 4H), 3,39 (m, 6H), 3,18 (m, 6H), 3,03 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,16 (q, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,56 (m, 4H).

10 EJEMPLO 320A

Este ejemplo se preparó sustituyendo tetrahidro-piran-4-ona por 4,4-dimetil-ciclohexanona en el EJEMPLO 312A.

EJEMPLO 320B

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-bromo-ciclopent-1-enocarbaldehído por 320A en el EJEMPLO 306A.

EJEMPLO 320C

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 320B en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 320D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 320C en el EJEMPLO 2C.

EJEMPLO 320E

20 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 320D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,39 (d, 2H), 3,15 (s, 6H), 2,74 (m, 8H), 2,54 (m, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,14 (q, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,47 (t, 2H), 0,98 (s, 6H).

25 EJEMPLO 321

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 320D y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,39 (m, 6H), 3,19 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,17 (q, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,47 (t, 2H), 0,98 (s, 6H).

EJEMPLO 322A

35 Se sometió a reflujo durante 1 hora una mezcla del EJEMPLO 32A (1 g) y 60 % de hidruro de sodio aceitoso (0,30 g) en tolueno (15 ml), se trató con 4-(2-cloroetil)morfolina (2 g), se sometió a reflujo durante 18 horas, se trató con NH₄Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5-15 % de NH₃ 7 M en metanol/diclorometano.

40 EJEMPLO 322B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 32B y ácido 4-clorofenilborónico por el EJEMPLO 322A y ácido fenilborónico, respectivamente, en el EJEMPLO 32C.

EJEMPLO 322C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 322B en el EJEMPLO 1C.

45

EJEMPLO 322D

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(morfolin-4-il)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 322C y 4-(1,1-dimetil-2-fenilsulfaniletilamino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (s, 1H), 11,08 (m, 1H), 10,02 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,98 (t, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,11 (m, 8H), 6,75 (m, 5H), 6,63 (d, 1H), 3,67 (m, 6H), 3,12 (m, 4H), 2,79 (m, 10H), 1,52 (m, 4H), 1,34 (s, 6H).

10 EJEMPLO 323

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(morfolin-4-il)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 322C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (s, 1H), 11,16 (m, 1H), 10,08 (m, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,07 (m, 16H), 6,62 (d, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 2,95 (m, 12H), 1,52 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,00 (m, 2H).

EJEMPLO 324A

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(2-cloroetil)morfolina por 1-(2-cloroetil)pirrolidina en el EJEMPLO 322A.

EJEMPLO 324B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 32B y ácido 4-clorofenilborónico por el EJEMPLO 324A y ácido fenilborónico, respectivamente, en el EJEMPLO 32C.

EJEMPLO 324C

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 324B en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 324D

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 324C y 4-(1,1-dimetil-2-fenilsulfaniletilamino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (s, 1H), 10,39 (m, 1H), 8,50 (d, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,33 (m, 10H), 7,16 (dd, 1H), 6,99 (t, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,82 (d, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,38 (m, 6H), 3,28 (m, 2H), 2,96 (m, 6H), 1,93 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,20 (m, 2H).

35 EJEMPLO 325

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 324C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 10,46 (m, 1H), 8,74 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,28 (m, 14H), 6,81 (d, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,38 (m, 6H), 3,27 (m, 4H), 2,98 (m, 6H), 1,93 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,19 (m, 2H).

EJEMPLO 326

45 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-((fenilsulfanil)metil)ciclopentil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 324C y EJEMPLO 264B, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN 500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,97 (s, 1H), 10,65 (m, 1H), 8,47 (s, 1H),

8,41 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,27 (m, 10H), 6,81 (m, 6H), 3,63 (m, 2H), 3,35 (m, 6H), 2,96 (m, 6H), 1,90 (m, 12H), 1,48 (m, 2H), 1,20 (m, 2H).

EJEMPLO 327A

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(2-cloroetil)morfolina por cloruro de 2-(dimetilamino)etilo en el EJEMPLO 322A.

EJEMPLO 327B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 32B y ácido 4-clorofenilborónico por el EJEMPLO 327A y ácido fenilborónico, respectivamente, en el EJEMPLO 32C.

EJEMPLO 327C

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 327B en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 327D

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 327C y 4-(1,1-dimetil-2-fenilsulfaniletilamino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 10,00 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,10 (m, 10H), 6,93 (d, 1H), 6,77 (t, 2H), 6,68 (t, 1H), 6,60 (d, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,29 (m, 6H), 2,85 (m, 6H), 1,51 (m, 1H), 1,33 (s, 6H), 1,25 (m, 2H), 1,08 (m, 1H), 1,0 (m, 2H).

20 EJEMPLO 328

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 327C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,71 (s, 1H), 9,86 (m, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,15 (m, 14H), 6,58 (d, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,03 (m, 6H), 2,76 (m, 6H), 1,51 (m, 1H), 1,24 (m, 2H), 0,97 (m, 2H).

EJEMPLO 329

30 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-((fenilsulfanil)metil)ciclopentil)amino)bencenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 327C y EJEMPLO 264B, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,72 (s, 1H), 9,75 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,11 (m, 10H), 6,94 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,58 (d, 2H), 6,57 (d, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,85 (m, 4H), 1,76 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,97 (m, 2H).

EJEMPLO 330A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(2-cloroetil)morfolina por 1-(2-cloroetil)piperidina en el EJEMPLO 322A.

40 EJEMPLO 330B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 32B y ácido 4-clorofenilborónico por el EJEMPLO 330A y ácido fenilborónico, respectivamente, en el EJEMPLO 32C.

EJEMPLO 330C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 330B en el EJEMPLO 1C.

45 EJEMPLO 330D

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 330C y 4-(1,1-dimetil-2-fenilsulfaniletilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D.

- 5 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,97 (s, 1H), 10,27 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,33 (m, 10H), 7,16 (d, 1H), 6,99 (t, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,82 (d, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,95 (m, 8H), 1,73 (m, 6H), 1,55 (s, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,19 (m, 2H).

EJEMPLO 331

- 10 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 330C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D.

- 15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 10,16 (m; 1H), 8,74 (t, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,29 (m, 14H), 6,81 (d, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,95 (m, 8H), 1,73 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,19 (m, 2H).

EJEMPLO 332

- 20 N-(4-(4-((1,1'-bi-fenil)-2-ilmetil)-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-(fenilsulfanil)metil)ciclopentil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 330C y EJEMPLO 264B, respectivamente, en el EJEMPLO 2D.

- 25 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,97 (s, 1H), 10,27 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,27 (m, 13H), 6,80 (m, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,92 (m, 6H), 2,09 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,70 (m, 10H), 1,49 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,19 (m, 2H).

EJEMPLO 333A

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo la (R)-3-(benciloxicarbonil)aminobutirolactona por (S)-3-(benciloxicarbonil)aminobutirolactona, preparada como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4943-4952, en el EJEMPLO 19A.

EJEMPLO 333B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 333A en el EJEMPLO 18B.

EJEMPLO 333C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 333B en el EJEMPLO 18C.

- 35 EJEMPLO 333D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19C por el EJEMPLO 333C en el EJEMPLO 19D.

EJEMPLO 333E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18C por el EJEMPLO 333D en el EJEMPLO 18E.

EJEMPLO 333F

- 40 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 1C y EJEMPLO 333E, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 11,20 (m, 1H), 11,07 (m, 1H), 9,97 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (2, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,06 (m, 13H), 6,69 (d, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,11 (m, 5H), 2,95 (m, 4H), 2,78 (m, 8H), 1,51 (m, 2H).

EJEMPLO 334A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-hidroxifenilborónico en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 334B

- 5 Se agitó durante 18 horas una mezcla del EJEMPLO 334A (0,24 g), cloruro de 2-(dimetilamino)etilo (0,22 g) y K_2CO_3 (0,5 g) en acetona (20 ml) a reflujo, se concentró y se trató con acetato de etilo y agua. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % de NH_3 7 M en metanol/diclorometano.

EJEMPLO 334C

- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 334B en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 334D

N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 334C en el EJEMPLO 2D. 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,12 (s, 1H), 11,55 (m, 1H), 10,88 (m, 1H), 10,70 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,20 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,13 (m, 6H), 2,82 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,70 (m, 8H), 2,20 (m, 2H).

EJEMPLO 335

- 20 N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 334C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,11 (s, 1H), 11,37 (m, 1H), 11,19 (m, 1H), 10,71 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,20 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,23 (m, 8H), 2,98 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,25 (m, 2H).

EJEMPLO 336

- 30 N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 334C y 4-(1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,11 (s, 1H), 11,47 (m, 1H), 10,83 (m, 1H), 10,23 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,01 (t, 2H), 6,93 (m, 3H), 4,41 (t, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,84 (d, 3H), 2,73 (d, 3H), 1,56 (s, 6H).

EJEMPLO 337

- 40 N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 334C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,09 (s, 1H), 11,39 (m, 1H), 10,73 (m, 1H), 10,13 (m, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,25 (m, 10H), 7,09 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,84 (d, 3H), 2,73 (d, 3H).

EJEMPLO 338A

- 50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el cloruro de 2-(dimetilamino)etilo por 4-(2-cloroetil)morfolina en el EJEMPLO 334B.

EJEMPLO 338B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 338A en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 338C

5 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 338B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 11,50 (m, 1H), 11,30 (m, 1H), 10,46 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,27 (t, 2H), 6,98 (m, 11H), 6,70 (d, 2H), 4,28 (t, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,33 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,06 (m, 6H), 2,78 (m, 6H), 2,48 (m, 6H), 1,97 (m, 2H).

10 EJEMPLO 339

N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 338B y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,88 (s, 1H), 11,47 (m, 1H), 11,28 (m, 1H), 11,13 (m, 1H), 10,01 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,26 (t, 2H), 6,96 (m, 11H), 6,70 (d, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,63 (m, 6H), 3,33 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,05 (m, 6H), 2,79 (m, 8H), 1,52 (m, 2H).

20 EJEMPLO 340

4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 338B y 4-(1,1-dimetil-2-fenilsulfaniletilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s, 1H), 11,83 (m, 1H), 11,62 (m, 1H), 10,43 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,99 (t, 2H), 6,93 (m, 3H), 4,51 (t, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,35 (m, 8H), 3,02 (m, 8H), 1,56 (s, 6H).

30 EJEMPLO 341

N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 338B y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s, 1H), 11,67 (m, 1H), 11,46 (m, 1H), 10,24 (m, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,26 (m, 10H), 7,10 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,50 (t, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,91 (m, 4H), 3,35 (m, 10H), 3,01 (m, 8H).

EJEMPLO 342A

40 Se trató con cloruro de p-toluenosulfonilo (0,572 g) una mezcla del EJEMPLO 30B (1,2 g) y piridina (3 ml) en diclorometano (10 ml) a 25 °C, se agitó durante 18 horas, se trató con diclorometano (150 ml), se lavó con 5 % de HCl, agua y salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 342B

45 Se agitó durante 4 horas una mezcla del EJEMPLO 342A (1,7 g) e imidazol (0,42 g) en DMF (25 ml) a 60 °C, se trató con acetato de etilo (200 ml), se lavó con NH₄Cl acuoso, agua y salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 50 % de acetato de etilo/hexano y 5 % de metanol/diclorometano.

EJEMPLO 342C

50 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 342B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,19 (m, 10H), 6,93 (s, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,63 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,31 (m, 8H), 3,15 (m, 4H), 2,23 (m, 2H).

5 EJEMPLO 343

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 342B en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (m, 1H), 9,06 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,08 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,64 (t, 2H), 7,43 (m, 8H), 7,06 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 4,31 (t, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,28 (m, 6H), 2,76 (m, 2H), 2,39 (m, 2H).

EJEMPLO 344

15 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxi-piperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y EJEMPLO 342B, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (m, 1H), 9,06 (m, 2H), 8,53 (d, 2H), 8,22 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,71 (m, 4H), 7,64 (t, 1H), 7,26 (m, 10H), 6,99 (t, 2H), 6,83 (d, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,37 (m, 5H), 3,19 (s, 3H), 2,89 (m, 3H), 2,39 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,17 (m, 2H).

EJEMPLO 345

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por (R)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-fenilsulfanilmetil-butilamino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (m, 1H), 10,89 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,24 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,29 (m, 8H), 2,80 (m, 8H).

EJEMPLO 346

30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-(((1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-dg) δ 12,14 (m, 1H), 11,09 (m, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,24 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,29 (m, 8H), 2,78 (m, 9H), 2,83 (m, 6H).

EJEMPLO 347

(4R)-4-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-5-(fenilsulfanil)pentanamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por (4R)-4-((4-(aminosulfonil)-2-nitrofenil)amino)-N,N-dimetil-5-(fenilsulfanil)pentanamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,24 (m, 12H), 6,90 (d, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,40 (m, 8H), 3,26 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,39 (m, 4H), 1,97 (m, 2H).

45 EJEMPLO 348A

Se agitó bajo hidrógeno (balón) durante 48 horas una mezcla de (2E,4R)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(fenilsulfanil)pent-2-enoato de terc-butilo, preparado como se describe en el documento WO02/24636, (14 g) y cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (catalizador de Wilkinson) (2 g) en tolueno (250 ml) a 45 °C, se filtró a través de gel de sílice y se concentró.

50

EJEMPLO 348B

Se trató con ácido meta-cloroperbenzoico (8,8 g) el EJEMPLO 348A (6,3 g) en diclorometano a 25 °C, se agitó durante 6 horas, se vertió en acetato de etilo, se lavó con acuosa carbonato sódico y salmuera y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 50 % de acetato de etilo/hexanos.

5 EJEMPLO 348C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 348B en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 348D

Se agitó durante 24 horas el EJEMPLO 348C (5,1 g), clorhidrato de dimetilamina (2,33 g), EDAC·HCl (8,21 g), DMAP (1,74 g) y TEA (3,97 ml) en diclorometano (75 ml) a 25 °C, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10 % de metanol/acetato de etilo.

EJEMPLO 348E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 348D en el EJEMPLO 18F.

EJEMPLO 348F

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 348E en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 348G

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-(dimetilamino)-1-((fenilsulfonil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfonil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 348F en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 (m, 1H), 10,90 (m, 1H), 9,82 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,45 (m, 12H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,68 (m, 6H), 1,71 (m, 4H).

EJEMPLO 349

25 2-(((3R)-3-(4-(((4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfonil)butil) (metil)amino)-N,N-dimetilacetamida

30 Se agitó durante 18 horas una mezcla del EJEMPLO 26H (45 mg), 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (50 mg), y DIEA (0,2 ml) en dioxano (1 ml) a 80 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5 % de NH₃ 7 M en metanol/diclorometano. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,13 (m, 1H), 11,31 (m, 1H), 9,58 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,24 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,27 (m, 8H), 2,88 (m, 6H), 2,78 (s, 3H), 2,22 (m, 2H).

EJEMPLO 350

(3R)-N-(terc-butil)-3-(4-(((4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfonil)butanamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por terc-butilamina en el EJEMPLO 28. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (m, 1H), 9,58 (m, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,25 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 2,98 (m, 8H), 2,62 (dd, 2H), 1,15 (s, 9H).

EJEMPLO 351

40 (3R)-3-(4-(((4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-diisopropil-4-(fenilsulfonil)butanamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por diisopropilamina en el EJEMPLO 28. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (m, 1H), 9,61 (m, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,25 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,41 (m, 2H), 3,96 (m, 3H), 2,98 (m, 8H), 2,84 (m, 2H), 1,14 (m, 12H).

EJEMPLO 352

45 (3R)-N-(terc-butil)-3-(4-(((4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-metil-4-(fenilsulfonil)butanamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por N-metil-terc-butilamina en el EJEMPLO 28. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,05 (m, 1H), 9,59 (m, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,25 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,42 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 2,98 (m, 8H), 2,80 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 1,27 (s, 9H).

EJEMPLO 353

5 (3R)-3-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-isopropil-N-metil-4-(fenilsulfanil)butanamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por N-metil-isopropilamina en el EJEMPLO 28. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (m, 1H), 9,62 (m, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,25 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,98 (m, 8H), 2,72 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 0,99 (m, 6H).

EJEMPLO 354

N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperidin-1-il)propil)amino)benzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por piperidina en el EJEMPLO 28. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,06 (m, 1H), 9,62 (m, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,25 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,44 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,35 (m, 4H), 2,99 (m, 8H), 3,00 (dd, 2H), 2,75 (dd, 2H), 1,42 (m, 6H).

EJEMPLO 355A

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por (5R)-5-((4-(aminosulfonil)-2-nitrofenil)amino)-6-(fenilsulfanil)hexilcarbamato de terc-butilo, preparado como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D.

EJEMPLO 355B

25 Se agitaron durante 2 horas una mezcla del EJEMPLO 355A (100 mg) y TFA (1 ml) en diclorometano (1 ml) a 25 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5-10 % (NH₃ 7 M en metanol)/diclorometano.

EJEMPLO 355C

N-((5R)-5-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-6-(fenilsulfanil)hexil)-2-(dimetilamino)acetamida

30 Se agitó durante 18 horas una mezcla del EJEMPLO 355B (50 mg), N,N-dimetilglicina (23 mg), EDAC·HCl (42 mg) y DMAP (27,2 mg) en diclorometano (2 ml) a 25 °C, se trató con acetato de etilo, se lavó con acuosa NaHCO₃, agua y salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 5-10 % de NH₃ 7 M en metanol/diclorometano. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (m, 1H), 11,53 (m, 1H), 9,92 (m, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,22 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,12 (m, 8H), 2,84 (m, 6H), 1,76 (m, 2H), 1,34 (m, 4H),

EJEMPLO 356

(3R)-3-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-4-(fenilsulfanil)butanamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por dimetilamina en el EJEMPLO 28. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,45 (m, 7H), 7,18 (m, 6H), 6,90 (d, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 2,96 (dd, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,70 (dd, 2H), 2,45 (m, 2H).

EJEMPLO 357

N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 1,1-dióxido de tiomorfolina, preparado como se describe en J. Med. Chem 1994, 37, 913-933, en el EJEMPLO 28. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,32 (m, 13H), 6,83 (d, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 3,18 (m, 8H), 3,04 (m, 3H), 2,89 (dd, 2H), 2,40 (m, 2H).

EJEMPLO 358

(3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butanamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por NH₃ 0,5 M en dioxano en el EJEMPLO 28. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,32 (m, 13H), 6,83 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,18 (m, 5H), 2,60 (m, 4H), 2,40 (m, 2H).

EJEMPLO 359

(3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-ciclopropil-4-(fenilsulfanil)butanamida

- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por ciclopropilamina en el EJEMPLO 28. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,32 (m, 12H), 6,83 (d, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,20 (m, 5H), 2,56 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 0,54 (m, 2H), 0,29 (m, 2H).

EJEMPLO 360

(3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-ciclobutil-4-(fenilsulfanil)butanamida

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por ciclobutilamina en el EJEMPLO 28. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,32 (m, 12H), 6,85 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,20 (m, 5H), 2,57 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,58 (m, 2H).

EJEMPLO 361

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida.

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 1-metilpiperazina en el EJEMPLO 28. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (m, 1H), 10,52 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,24 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,37 (m, 3H), 3,96 (m, 4H), 3,28 (m, 6H), 3,20 (m, 5H), 2,88 (m, 4H), 2,75 (m, 3H), 2,54 (m, 2H).

EJEMPLO 362

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por morfolina en el EJEMPLO 28. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,32 (m, 12H), 6,86 (d, 2H), 4,39 (m, 2H), 3,44 (m, 13H), 3,32 (m, 2H), 2,98 (dd, 2H), 2,77 (dd, 2H), 2,40 (m, 2H).

EJEMPLO 363

4-(((1R)-3-(azetidín-1-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida.

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por azetidina en el EJEMPLO 28. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,31 (m, 12H), 6,86 (d, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 2,64 (dd, 2H), 2,52 (dd, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,12 (m, 2H).

EJEMPLO 364

(3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-(2-(morfolin-4-il)etil)-4-(fenilsulfanil)butanamida

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 4-(2-aminoetil)morfolina en el EJEMPLO 28. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (m, 1H), 10,52 (m, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,45 (t, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,24 (m, 10H), 6,92 (d, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,89 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 3,39 (m, 6H), 3,20 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,73 (m, 2H).

EJEMPLO 365

(3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-metil-4-(fenilsulfanil)butanamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por metilamina en el EJEMPLO 28. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,32 (m, 12H), 6,83 (d, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 2,53 (d, 3H), 2,40 (m, 2H).

EJEMPLO 366

- 5 4-(((1R)-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por NH₃ 7 M en metanol en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,31 (m, 12H), 6,93 (m, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,12 (m, 5H), 2,87 (t, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,00 (m, 2H).

EJEMPLO 367

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-ciano-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por cianuro de sodio en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,31 (m, 12H), 7,04 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,22 (m, 5H), 2,60 (t, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,09 (m, 2H).

EJEMPLO 368

4-(((1R)-3-(terc-butilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por terc-butilamina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (m, 1H), 10,94 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,23 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,42 (d, 2H), 3,27 (m, 5H), 2,89 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,24 (s, 9H).

EJEMPLO 369

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(ciclopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por ciclopropilamina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (m, 1H), 10,84 (m, 1H), 9,04 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,27 (m, 5H), 3,09 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

EJEMPLO 370

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(ciclobutilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por ciclobutilamina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (m, 1H), 10,88 (m, 1H), 9,04 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (en, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,27 (m, 6H), 2,86 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 2,11 (m, 4H), 1,76 (m, 2H).

EJEMPLO 371

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por dietilamina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (m, 1H), 10,99 (m, 1H), 10,08 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,34 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,27 (m, 6H), 3,08 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,17 (m, 6H).

EJEMPLO 372

- 45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por N-metilisopropilamina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (m, 1H), 10,89 (m, 1H), 9,96 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,85

(dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2R), 4,34 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,27 (m, 6H), 2,86 (m, 2H), 2,60 (m, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,19 (m, 6H).

EJEMPLO 373

5 4-(((1R)-3-(terc-butil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por N-metil-terc-butilamina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (m, 1H), 10,84 (m, 1H), 9,70 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,30 (t, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,23 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,27 (m, 6H), 2,86 (m, 2H), 2,64 (m, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,29 (d, 9H).

10 EJEMPLO 374

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperidin-1-il)propil)amino)bencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por piperidina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (m, 1H), 10,95 (m, 1H), 9,97 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,23 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,27 (m, 6H), 3,10 (m, 2H), 2,81 (m, 6H), 2,22 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,35 (m, 2H).

EJEMPLO 375

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 4-hidroxipiperidina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (m, 1H), 10,85 (m, 1H), 9,98 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,93 (m, 3H), 3,27 (m, 6H), 3,10 (m, 2H), 2,87 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 1,91 (m, 4H), 1,70 (m, 2H).

EJEMPLO 376

25 4-(((1R)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 1-acetilpiperazina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (m, 1H), 10,69 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,23 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,27 (m, 6H), 3,00 (m, 2H), 2,85 (m, 6H), 2,22 (m, 2H), 2,02 (s, 3H).

EJEMPLO 377

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(tiomorfolin-4-il)propil)amino)bencenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por tiomorfolina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (m, 1H), 10,69 (m, 1H), 10,55 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,25 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,41 (m, 4H), 3,17 (m, 9H), 2,82 (m, 4H), 2,22 (m, 2H).

EJEMPLO 378

40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2-(morfolin-4-il)etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 4-(2-aminoetil)morfolina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (m, 1H), 10,63 (m, 1H), 9,26 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,25 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,27 (m, 6H), 3,05 (m, 6H), 2,82 (m, 4H), 2,17 (m, 2H).

45 EJEMPLO 379A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 1-piperazincaboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 35B.

EJEMPLO 379B

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperazin-1-il)propil)amino)benzenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27B por el EJEMPLO 379A en el EJEMPLO 29A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (m, 1H), 10,90 (m, 1H), 9,50 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,22 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,40 (m, 6H), 3,17 (m, 10H), 2,86 (m, 2H), 2,23 (m, 2H).

EJEMPLO 380

- 10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por (S)-3-hidroxi-pirrolidina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (m, 1H), 10,73 (m, 1H), 10,26 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,17 (m, 6H), 3,03 (m, 1H), 2,87 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

- 15 EJEMPLO 381A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 3(R)-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina en el EJEMPLO 35B.

EJEMPLO 381B

- 20 4-(((1R)-3-((3R)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida.

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27B por el EJEMPLO 381A en el EJEMPLO 29A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (m, 1H), 11,09 (m, 1H), 10,92 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,23 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,27 (m, 6H), 3,08 (m, 1H), 2,86 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 2,05 (m, 2H).

- 25 EJEMPLO 382

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 3-hidroxi-azetidina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (m, 1H), 10,73 (m, 1H), 10,23 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,26 (m, 3H), 4,04 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,24 (m, 8H), 2,86 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

EJEMPLO 383

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 1-metilpiperazina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (m, 1H), 10,91 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,40 (m, 6H), 3,27 (m, 8H), 2,86 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,21 (m, 2H).

EJEMPLO 384

- 40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1,1-dioxidoti-morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 1,1-dióxido de ti-morfolina, preparado como se describe en J. Med. Chem 1994, 37, 913-933, en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (m, 1H), 10,97 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,23 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,55 (m, 5H), 3,24 (m, 8H), 2,89 (m, 4H), 1,98 (m, 2H).

EJEMPLO 385

4-(((1R)-3-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 3,4-metilendioxianilina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (m, 1H), 11,29 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,24 (m, 9H), 6,93 (m, 4H), 6,07 (s, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,28 (m, 9H), 2,85 (m, 4H), 2,15 (m, 2H).

5 EJEMPLO 386

4-(((1-R)-3-((1,3-benzodioxol-4-ilmetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 3,4-metilendioxibencilamina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (m, 1H), 11,29 (m, 1H), 9,26 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,24 (m, 9H), 6,90 (m, 4H), 6,02 (s, 2H), 4,34 (m, 3H), 3,98 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 2,16 (m, 2H).

EJEMPLO 387

N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-2-ilmetil)amino)propil)amino)benzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 2-aminometilpiridina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (m, 1H), 11,57 (m, 1H), 9,46 (m, 3H), 8,53 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,24 (m, 9H), 6,93 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 2,84 (m, 4H), 2,22 (m, 2H).

EJEMPLO 388

20 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2-(piridin-2-il)etil)amino)propil)amino)benzenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 2-aminoetilpiridina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (m, 1H), 11,36 (m, 1H), 9,29 (m, 3H), 8,62 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,18 (m, 9H), 6,93 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,31 (m, 7H), 3,05 (m, 4H), 2,84 (m, 4H), 2,18 (m, 2H).

EJEMPLO 389

N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-4-ilmetil)amino)propil)amino)benzenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 4-aminometilpiridina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (m, 1H), 11,30 (m, 1H), 9,85 (m, 2H), 9,17 (m, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,19 (m, 9H), 6,93 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,29 (m, 6H), 3,05 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 2,23 (m, 2H).

EJEMPLO 390

35 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-ilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 4-aminomorfolina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (m, 1H), 11,55 (m, 1H), 9,39 (m, 3H), 8,54 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,92 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,31 (m, 9H), 3,05 (m, 4H), 2,84 (m, 4H), 2,33 (m, 2H).

40 EJEMPLO 391

N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(metil(piridin-4-il)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por N-metil-4-aminopiridina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (m, 1H), 10,83 (m, 1H), 8,68 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 8,19 (t, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,25 (m, 8H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,74 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,87 (m, 3H), 3,36 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 2,83 (d, 3H), 2,33 (m, 2H).

EJEMPLO 392

N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)pipezazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-3-ilamino)propil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 3-aminopiridina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (m, 1H), 10,80 (m, 1H), 8,72 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,19 (m, 8H), 7,02 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,59 (m, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 2,85 (d, 2H), 2,40 (m, 2H).

5 EJEMPLO 393

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 2,6-dimetilpiperidina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (m, 1H), 10,62 (m, 1H), 9,74 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,31 (m, 9H), 2,85 (d, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,26 (m, 6H).

EJEMPLO 394

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por cis-2,6-dimetilpiperidina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (m, 1H), 10,78 (m, 1H), 9,80 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,31 (m, 9H), 2,85 (d, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,26 (m, 6H).

EJEMPLO 395

20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-ilamino)propil)amino)benzenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 1-aminopirrolidina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (m, 1H), 10,86 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,25 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,31 (m, 10H), 2,85 (d, 4H), 2,32 (m, 2H), 2,11 (m, 4H).

EJEMPLO 396A

30 Se agitó a reflujo durante 18 horas una mezcla de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (2 g), clorhidrato de metoxilamina (0,85 g) y acetato de potasio (0,98 g) en etanol (40 ml) y se concentró. El concentrado se trató con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se usó sin más purificación.

EJEMPLO 396B

Se agitó durante 4 horas una mezcla del EJEMPLO 396A (2,1 g) y TFA (10 ml) en diclorometano (10 ml) a 25 °C y se concentró.

EJEMPLO 396C

35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-(metoxiimino)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida.

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por el EJEMPLO 396B en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,32 (m, 10H), 6,87 (d, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,32 (m, 10H), 2,73 (m, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,25 (m, 4H), 1,91 (m, 2H).

40 EJEMPLO 397

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)propil)amino)benzenosulfonamida

45 Se agitó durante 18 horas una mezcla del EJEMPLO 367 (80 mg), azida de sodio (33 mg) y cloruro de amonio (27 mg) en DMF (2 ml) a 110 °C, se trató con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 3 % de metanol/diclorometano. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (m, 1H), 10,15 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,28 (m, 5H), 2,98 (t, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,23 (m, 2H).

EJEMPLO 398A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-bromo-3-trifluorometilbencenosulfonamida en el EJEMPLO 2D.

EJEMPLO 398B

- 5 Se agitó durante 18 horas una mezcla del EJEMPLO 27B (2 g) y dietilamina (5 ml) en THF (20 ml) a 25 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 3 % (NH₃ 7 M en metanol)/diclorometano.

EJEMPLO 398C

- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B y 164A por el EJEMPLO 398A y EJEMPLO 398B, respectivamente, en el EJEMPLO 164C.

EJEMPLO 398D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27D por el EJEMPLO 398C en el EJEMPLO 27E.

EJEMPLO 398E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27E por el EJEMPLO 398D en el EJEMPLO 34.

15 EJEMPLO 398F

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34 por el EJEMPLO 398E en el EJEMPLO 35A.

EJEMPLO 398G

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil(propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 35A e isopropilamina por el EJEMPLO 398F y diisopropilamina, respectivamente, en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,94 (m, 1H), 11,07 (m, 1H), 9,25 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,27 (m, 8H), 6,93 (t, 2H), 6,08 (d, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,22 (m, 12H).

EJEMPLO 399

- 25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil(propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 35A por el EJEMPLO 398F en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (m, 1H), 11,11 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,26 (m, 6H), 6,96 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 5,99 (d, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,31 (m, 5H), 2,88 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,18 (m, 6H).

EJEMPLO 400

4-(((1R)-3-(bis(2-hidroxietil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por dietanolamina en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (d, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,41 (m, 11H), 7,10 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,49 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 3,33 (m, 7H), 2,59 (m, 2H), 2,23 (m, 2H).

EJEMPLO 401A

- 40 Se agitó durante 18 horas una mezcla de 1-bromo-2-(trifluorometoxi)benceno (5 g) y ácido clorosulfónico (30 ml) a 85 °C, se trató con hielo picado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado en IPA (200 ml) a 0 °C se trató con 38 % de hidróxido de amonio (50 ml), se agitó durante 18 horas y se concentró. El concentrado se trató con acetato de etilo (200 ml) y agua. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 401B

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 401A en el EJEMPLO 2D.

EJEMPLO 401C

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 401B en el EJEMPLO 164C. ¹R NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.92 (m, 1H), 11.12 (m, 1H), 10.18 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.08 (m, 6H), 6.73 (d, 2H), 5.86 (d, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.09 (m, 4H), 2.91 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 2.31 (m, 6H), 1.95 (m, 2H).

EJEMPLO 402

10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 35A e isopropilamina por el EJEMPLO 398F y metilisopropilamina, respectivamente, en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.96 (m, 1H), 11.40 (m, 1H), 10.39 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.53 (m, 4H), 7.28 (m, 7H), 6.93 (m, 3H), 6.03 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.32 (m, 6H), 3.04 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.57 (m, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.19 (m, 6H).

EJEMPLO 403

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 35A e isopropilamina por el EJEMPLO 398F y dietilamina, respectivamente, en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.96 (m, 1H), 11.28 (m, 1H), 10.30 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.53 (m, 4H), 7.28 (m, 7H), 6.93 (m, 3H), 6.06 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.14 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.88 (m, 4H), 2.13 (m, 2H), 1.17 (m, 6H).

EJEMPLO 404

25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-A-(((1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por 2,5-dimetilpirrolidina, en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10 (m, 1H), 11.41 (m, 1H), 10.55 (m, 1H), 9.88 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.53 (m, 4H), 7.24 (m, 8H), 6.93 (d, 2H), 4.33 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.26 (m, 7H), 2.83 (d, 2H), 2.16 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 1.36 (m, 6H).

EJEMPLO 405

4-(((1R)-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 35A e isopropilamina por el EJEMPLO 398F y NH₃ 7 M en metanol, respectivamente, en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.29 (m, 7H), 6.77 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 2.84 (t, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.99 (m, 2H).

EJEMPLO 406A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-bromo-2-trifluorometilbencenosulfonamida en el EJEMPLO 2D.

EJEMPLO 406B

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 406A en el EJEMPLO 164C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (d, - 1H), 7.79 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.26 (m, 11H), 6.78 (m, 3H), 6.56 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.12 (m, 5H), 3.06 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.36 (m, 6H), 2.01 (m, 2H), 1.74 (m, 2H).

EJEMPLO 407A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-bromo-3-fluorobencenosulfonamida en el EJEMPLO 2D.

EJEMPLO 407B

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-fluorobencenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 407A en el EJEMPLO 164C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,69 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,25 (m, 12H), 6,77 (m, 2H), 6,44 (t, 1H), 5,90 (d, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,10 (m, 9H), 2,79 (m, 4H), 2,36 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,87 (m, 1H).

EJEMPLO 408A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-bromo-2-trifluorometoxibencenosulfonamida en el EJEMPLO 2D.

10 EJEMPLO 408B

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 408A en el EJEMPLO 164C.

- 15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,31 (m, 12H), 6,81 (m, 2H), 6,39 (m, 2H), 3,61 (m, 2R), 3,39 (m, 2H), 3,17 (m, 6H), 3,09 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 2,40 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,87 (m, 1H).

EJEMPLO 409A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-bromo-2,5-difluorobencenosulfonamida en el EJEMPLO 2D.

EJEMPLO 409B

- 20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2,5-difluorobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 409A en el EJEMPLO 164C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,31 (m, 10H), 6,80 (d, 2H), 6,20 (m, 2H), 6,10 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 3,14 (m, 6H), 2,94 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,01 (m, 1H), 1,90 (m, 1H).

25 EJEMPLO 410A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-bromo-3-metilbencenosulfonamida en el EJEMPLO 2D.

EJEMPLO 410B

- 30 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-metilbencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 410A en el EJEMPLO 164C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,29 (m, 10H), 6,83 (d, 2H), 6,34 (d, 2H), 5,75 (s, 2H), 5,52 (d, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,15 (m, 8H), 2,64 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,87 (m, 1H).

35 EJEMPLO 411

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 307C y EJEMPLO 29D, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 8,14 (m, 1H); 7,81 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,25 (m, 7H), 6,94 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,22 (m, 8H), 1,66 (m, 4H), 1,19 (m, 12H), 0,89 (m, 4H).

EJEMPLO 412

- 45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por (2R,5R)-(-)-trans-2,5-dimetilpirrolidina, preparada como se describe en J. Org. Chem. 1999,64, 1979-1985, en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,27 (m, 8H), 6,99 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,28 (m, 6H), 2,87 (m, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,09 (m, 4H), 1,24 (m, 4H).

5 EJEMPLO 413

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por (2S,5S)-(+)-trans-2,5-dimetilpirrolidina, preparada como se describe en J. Org. Chem. 1999, 64, 1979-1985, en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,27 (m, 8H), 6,94 (m, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (m, 6H), 2,87 (m, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,09 (m, 4H), 1,24 (m, 4H),

EJEMPLO 414

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isopropilamina por (2S,5R)-cis-2,5-dimetilpirrolidina, preparada como se describe en J. Org. Chem. 1999,64, 1979-1985, en el EJEMPLO 35B. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (d, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,27 (m, 8H), 6,97 (m, 1H), 6,80 (d, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,28 (m, 8H), 2,40 (m, 6H), 2,12 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,21 (m, 4H).

EJEMPLO 415A

20 Se agitó durante 18 horas una mezcla de cloruro de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzenosulfonilo (0,46 g), ácido sulfúrico concentrado (6 ml) y 90 % de ácido nítrico (3 ml) a 110 °C, se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 415B

25 Se trató con 38 % de hidróxido de amonio (10 ml) el EJEMPLO 415A (0,5 g) en IPA (25 ml) y THF (25 ml) a -78 °C, se agitó durante 3 horas, se acidificó con HCl 12 M y se concentró. El concentrado se trató con acetato de etilo y agua. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 25 % de acetato de etilo/hexano.

EJEMPLO 415C

30 Se agitó durante 18 horas una mezcla del EJEMPLO 415B (0,235 g), EJEMPLO 164A (0,224 g) y DIEA (1 ml) en dimetilacetamida (10 ml) a 50 °C, se trató con acetato de etilo, se lavó con acuosa NaHCO₃, agua y salmuera; y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 50 % de acetato de etilo/diclorometano saturado con NH₃.

EJEMPLO 415D

35 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-nitro-5-(trifluorometil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 415C en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,37 (m, 8H), 7,06 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,50 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,05 (m, 7H), 2,63 (m, 4H), 2,40 (m, 6H), 2,07 (m, 2H).

40 EJEMPLO 416

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-5-(trifluorometil)benzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida y EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 415C y EJEMPLO 307C, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,04 (m, 8H), 6,68 (d, 2H), 6,44 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,41 (m, 6H), 2,20 (m, 4H), 2,08 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,56 (m, 4H).

EJEMPLO 417

50 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohepten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-5-(trifluorometil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida y EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 415C y EJEMPLO 318C, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,94 (m, 8H), 6,56 (d, 2H), 6,42 (m, 1H), 2,90 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,29 (m, 6H), 2,19 (m, 4H), 2,10 (m, 4H), 1,82 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,56 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,32 (m, 4H).

EJEMPLO 418A

Se trató con 38 % de NH₄OH (10 ml) cloruro de 3-fluoro-4-nitrobencenosulfonilo (1 g) en IPA (50 ml) a -15 °C, se agitó durante 18 horas y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 418B

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 418A y EJEMPLO 164A, respectivamente, en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 418C

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-4-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 418B en el EJEMPLO 2D.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,30 (d, 4H), 7,24 (dd, 1H), 7,14 (t, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,39 (d, 2H), 3,36 (dd, 1H), 3,13 (m, 4H), 3,04 (m, 2H), 2,63 (m, 4H), 2,40 (m, 6H), 2,10 (m, 2H).

EJEMPLO 419A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el cloruro de 3-fluoro-4-nitrobencenosulfonilo por cloruro de 4-bromo-3,5-difluorobencenosulfonilo en el EJEMPLO 418A.

EJEMPLO 419B

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 419A en el EJEMPLO 2D.

EJEMPLO 419C

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3,5-difluorobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 419B en el EJEMPLO 164C.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (m, 1H), 11,43 (m, 1H), 10,48 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,33 (m, 12H), 6,93 (m, 2H), 6,03 (d, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,70 (m, 6H), 2,08 (m, 2H).

EJEMPLO 420A

Se agitó durante 72 horas una mezcla de ácido 2-cloro-3-nitrobenzoico (5 g) y ácido clorosulfónico (30 ml) a 150 °C, se trató con hielo y se extrajo acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado en 1:1 de IPA/THF (200 ml) a -78 °C se trató con 38 % de hidróxido de amonio (30 ml), se agitó durante 2 horas, se acidificó con HCl 12 M y se concentró. El concentrado se trató con agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 420B

Se trató con ácido sulfúrico concentrado (3 ml) el EJEMPLO 420A (4,5 g) en metanol (300 ml), se agitó a reflujo durante 18 horas y se concentró. El concentrado se trató con agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 20 % de acetato de etilo/hexano.

EJEMPLO 420C

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 420B y EJEMPLO 164A, respectivamente, en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 420D

5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoato de metilo

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida y EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 420C y EJEMPLO 307C, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,13 (m, 7H), 6,76 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,10 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,18 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,65 (m, 4H).

EJEMPLO 421

10 ácido 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 420C en el EJEMPLO 2D.

15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,16 (m, 11H), 6,71 (d, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,05 (m, 6H), 2,82 (m, 2H), 2,49 (m, 6H), 2,32 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

EJEMPLO 422

ácido 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoico

20 Se trató con monohidrato de hidróxido de litio (10 mg) el EJEMPLO 421 (60 mg) en THF (1 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml), se agitó a 25 °C durante 18 horas y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía líquida de alta presión en una columna Waters Symmetry C₈ (25 mm × 100 mm, tamaño de partículas de 7 μm) con 10-100 % de acetonitrilo/0,1 % de TFA acuoso durante 8 minutos a un caudal de 40 ml/minuto. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (m, 1H), 9,13 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,49 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,09 (m, 4H), 6,99 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,17 (m, 6H), 2,93 (m, 2H), 2,79 (m, 6H), 2,12 (m, 2H), 2,05 (m, 2H).

EJEMPLO 423

ácido 5-(((4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoico

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 421 por el EJEMPLO 420D en el EJEMPLO 422. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (m, 1H), 9,21 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 7,09 (m, 4H), 7,01 (m, 2H), 6,95 (d, 2H), 3,17 (m, 6H), 2,79 (m, 6H), 2,26 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,70 (m, 4H).

EJEMPLO 424

35 5-(((4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzamida

40 Se agitó durante 48 horas en un vial cerrado el EJEMPLO 420D (100 mg) en NH₃ 7 M en metanol a 70 °C y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía líquida de alta presión en una columna Waters Symmetry C₈ (25 mm × 100 mm, tamaño de partículas de 7 μm) con 10-100 % de acetonitrilo/0,1 % de TFA acuoso durante 8 minutos a un caudal de 40 ml/minuto. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,46 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,16 (d, 2H), 7,13 (m, 4H), 6,96 (d, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 3,17 (m, 6H), 2,77 (m, 6H), 2,26 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,71 (m, 4H).

EJEMPLO 425

5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 420D por el EJEMPLO 421 en el EJEMPLO 424. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,42 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,41 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,14 (m, 4H), 6,94 (d, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,36 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 3,16 (m, 6H), 2,77 (m, 6H), 2,11 (m, 2H).

EJEMPLO 426A

- Se trató con nitrato de urea, preparada como se describe en Textbook of Practical Organic Chemistry; 1971, página 442, (5 g) ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico (5 g) en ácido sulfúrico concentrado (50 ml) a 0 °C, se agitó durante 30 minutos y a 25 °C durante 12 horas, se vertió sobre hielo picado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado en metanol (300 ml) y ácido sulfúrico concentrado (3 ml) se sometió a reflujo durante 18 horas y se concentró. El concentrado se trató con agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 426B

- Se agitó bajo H₂ (414 kPa (60 psi)) durante 2 horas el EJEMPLO 426A (6 g) y 10 % de paladio sobre carbono (0,6 g) en acetato de etilo (200 ml) a 25 °C, se filtró y se concentró.

EJEMPLO 426C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 848090A por el EJEMPLO 426B en el EJEMPLO 848090B.

EJEMPLO 426D

- Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 426C y EJEMPLO 164A, respectivamente, en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 426E

5-(((4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonyl)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo

- Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida y EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 426D y EJEMPLO 307C, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,12 (m, 4H), 6,77 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,12 (m, 8H), 2,95 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,61 (m, 6H), 2,28 (m, 4H), 2,18 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,66 (m, 4H).

EJEMPLO 427

5-(((4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonyl)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo

- Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida y EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 426D y EJEMPLO 312D, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 6,77 (d, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (t, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,12 (m, 8H), 2,95 (m, 2H), 2,88 (m, 4H), 2,60 (m, 6H), 2,30 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

EJEMPLO 428

- 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonyl)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 426D en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,24 (m, 6H), 6,79 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,12 (m, 8H), 2,95 (m, 2H), 2,61 (m, 6H), 2,40 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

EJEMPLO 429A

Este ejemplo se preparó sustituyendo Fmoc-D-Asp(O-terc-butil)-OH por Fmoc-D-Glu(O-terc-butil)-OH en el EJEMPLO 27A.

EJEMPLO 429B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27A por el EJEMPLO 429A en el EJEMPLO 27B.

EJEMPLO 429C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27B por el EJEMPLO 429B en el EJEMPLO 29A.

EJEMPLO 429D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 29A y diisopropilamina por el EJEMPLO 429C y (2S,5R)-cis-2,5-dimetilpirrolidina, preparada como se describe en J. Org. Chem. 1999,64, 1979-1985, respectivamente, en el EJEMPLO 29B.

5 EJEMPLO 429E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27B por el EJEMPLO 429D en el EJEMPLO 398B.

EJEMPLO 429F

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 429E en el EJEMPLO 18F.

EJEMPLO 429G

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 429F en el EJEMPLO 21D.

EJEMPLO 429H

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida y EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 429G y EJEMPLO 307C, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (m, 1H), 10,17 (m, 1H), 9,01 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,18 (m, 6H), 6,96 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 1,68 (m, 8H), 1,28 (d, 6H).

EJEMPLO 430

20 N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida y EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 429G y EJEMPLO 312D, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (m, 1H), 10,54 (m, 1H), 9,00 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,18 (m, 6H), 6,96 (d, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,84 (t, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 1,68 (m, 8H), 1,28 (d, 6H).

EJEMPLO 431

37(((4-(4-(((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)amino)carbonil)fenil)piperazin-1-il)carbonil)fenil)carbamato de terc-butilo

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el cloruro de 2-bromobenzoílo por cloruro de 2-terc-butoxicarbonilaminobenzoílo en el EJEMPLO 106B. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 9,28 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,16 (dd, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,18 (m, 1H). 3,40 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 4H), 2,73 (s, 6H), 2,54 (s, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

35 EJEMPLO 432

N-(4-(4-(3-(dimetilamino)benzoil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el cloruro de 2-bromobenzoílo por cloruro de 2-dimetilaminobenzoílo en el EJEMPLO 106B. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H). 8,28 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,15 (dd, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,91 (s, 6H), 2,74 (s, 6H), 2,54 (s, 2H), 2,14 (m, 2H).

EJEMPLO 433A

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo la (2R,4S)-3-((benciloxi)carbonil)-4-metil-2-fenil-1,3-oxazolidin-5-ona por (2S,4R)-3-((benciloxi)carbonil)-4-metil-2-fenil-1,3-oxazolidin-5-ona, preparada como se describe en Helv. Chim. Acta 1991, en el EJEMPLO 25A.

EJEMPLO 433B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 25A por el EJEMPLO 433A en el EJEMPLO 25B.

EJEMPLO 433C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 25B por el EJEMPLO 433B en el EJEMPLO 25C.

EJEMPLO 433D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 433C en el EJEMPLO 18B.

5 EJEMPLO 433E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 25D por el EJEMPLO 433D en el EJEMPLO 25E.

EJEMPLO 433F

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 25E por el EJEMPLO 433E en el EJEMPLO 25F.

EJEMPLO 433G

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 433F en el EJEMPLO 18C.

EJEMPLO 433H

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 25G por el EJEMPLO 433G en el EJEMPLO 25H.

EJEMPLO 433I

15 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-metil-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 433H en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,42 (m, 3H), 7,32 (m, 4H), 7,16 (dd, 2H), 7,08 (dd, 1H), 6,86 (d, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,77 (d, 2H), 3,45 (d, 1H), 3,21 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,67 (s, 6H), 2,54 (m, 1H), 2,45 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 1,59 (s, 3H).

EJEMPLO 434

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-metil-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 25H en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 10,20 (s a, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,38 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,05 (dd, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,83 (d, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,39 (d, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,20 (m, 4H), 3,16 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,67 (s, 6H), 2,54 (m, 1H), 2,40 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,54 (s, 3H).

EJEMPLO 435A

30 Se agitó durante 10 minutos en un reactor de microondas 2-fluorobenzonitrilo (0,325 ml) en isoindolina/NMP (1 ml/2 ml) a 180 °C, se vertió en dietil éter (50 ml) y se lavó con HCl 1 M y salmuera. La disolución se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 435B

35 Se trató con DIBAL 1 M en diclorometano (1,1 ml) el EJEMPLO 435A (200 mg) en tolueno (5 ml) a 25 °C, se agitó durante 30 minutos, se trató con metanol (3 ml), se vertió en HCl 1 M (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 435C

40 N-(4-(4-(2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)benzy)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 130D por el EJEMPLO 435B en el EJEMPLO 130E. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s a, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,23 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,81 (d, 2H), 4,62 (AB cuartete, 4H), 4,09 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,91 (dd, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,67 (s, 6H), 2,55 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,71 (m, 1H).

EJEMPLO 436A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isoindolina por ciclohexilamina en el EJEMPLO 435A.

EJEMPLO 436B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 435A por el EJEMPLO 436A en el EJEMPLO 435B.

5 EJEMPLO 436C

N-(4-(4-(2-(ciclohexilamino)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 2-(metilsulfanil)benzaldehído por el EJEMPLO 436B en el EJEMPLO 128E.
¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (s a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,38 (d, 2H), 3,34 (m, 5H), 3,11 (m, 4H), 2,70 (s, 6H), 2,47 (m, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,37 (m, 2H), 1,22 (m, 4H).

EJEMPLO 437A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isoindolina por isopropilamina en el EJEMPLO 435A.

15 EJEMPLO 437B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 435A por el EJEMPLO 437A en el EJEMPLO 435B.

EJEMPLO 437C

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(isopropilamino)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 2-(metilsulfanil)benzaldehído por el EJEMPLO 437B en el EJEMPLO 128E.
¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,49 (m, 3H), 3,39 (d, 2H), 3,31 (m, 5H), 3,11 (m, 4H), 3,08 (d, 2H), 2,71 (s, 6H), 2,51 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,14 (d, 6H).

EJEMPLO 438A

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo la isoindolina por bencilamina en el EJEMPLO 435A.

EJEMPLO 438B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 435A por el EJEMPLO 438A en el EJEMPLO 435B.

EJEMPLO 438C

30 N-(4-(4-(2-(bencilamino)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 2-(metilsulfanil)benzaldehído por el EJEMPLO 438B en el EJEMPLO 128E.
¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,18 (s a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,29 (dd, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,56 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,39 (d, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 3,05 (m, 8H), 2,68 (s, 6H), 2,51 (m, 1H), 2,19 (m, 2H).

35 EJEMPLO 439A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la isoindolina por piperidina en el EJEMPLO 435A.

EJEMPLO 439B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 435A por el EJEMPLO 439A en el EJEMPLO 435B.

EJEMPLO 439C

40 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(piperidin-1-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 2-(metilsulfanil)benzaldehído por el EJEMPLO 439B en el EJEMPLO 128E.
¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (d, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,37 (d,

2H), 3,31 (m, 5H), 3,22 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,82 (m, 4H), 2,69 (s, 6H), 2,59 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,21 (m, 4H).

EJEMPLO 440

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-ciclohexilamino-3-nitro-bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 11,90 (s a, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,41 (dd, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,25 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,25 (m, 3H), 2,47 (m, 4H), 1,85 (d, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,19 (m, 4H), 0,99 (m, 2H).

10 EJEMPLO 441

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-ciclohexilmetilamino-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 11,90 (s a, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,36 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (dd, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,35 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 2,58 (m, 4H), 1,99 (d, 2H), 1,74 (m, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,45 (m, 6H), 1,29 (m, 2H).

EJEMPLO 442

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D.

- 25 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,43 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,41 (dd, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,28 (m, 6H), 7,17 (m, 4H), 6,80 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 2,85 (dd, 2H), 2,65 (m, 6H), 2,08 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,47 (d, 2H), 1,18 (m, 2H).

EJEMPLO 443

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D.

- 35 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (s a, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,41 (dd, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,28 (m, 6H), 7,17 (m, 3H), 6,80 (d, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 2,86 (dd, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,18 (m, 2H).

EJEMPLO 444A

- 40 Se trató con NH₄OH saturado a 0 °C cloruro de 4-cloro-3-(trifluorometil)bencenosulfonilo (5 g) en THF (100 ml), se agitó durante 30 minutos y se concentró. El concentrado en acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 30 % de acetato de etilo en hexanos.

EJEMPLO 444B

- 45 Se trató con TEA (0,97 ml) una mezcla del EJEMPLO 444A (1,5 g) y 2-(fenilsulfanil)etanamina (1,06 g) en DMSO (17 ml), se calentó a 145 °C durante 18 horas, se enfrió hasta 25 °C, se vertió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 50 % de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 444C

- 50 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 444B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,73 (dd, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,49 (s, 4H), 7,40 (dd, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,21 (m, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,50 (s, 1H), 2,40 (m, 4H).

5 EJEMPLO 445A

Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, por el EJEMPLO 444A en el EJEMPLO 20D.

EJEMPLO 445B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 445A en el EJEMPLO 18F.

10 EJEMPLO 445C

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo la 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 445B en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 10,90 (s a, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,47 (s, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 6,87 (d, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,17 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 1,28 (m, 2H).

EJEMPLO 446A

20 Se trató con trimetilsililidiazometano 2 M (25 ml) ácido 4-cloronicotínico (5 g) en 1:1 metanol/acetato de etilo (200 ml) y se concentró.

EJEMPLO 446B

Se agitó durante 3 días una mezcla del EJEMPLO 446A (4,88 g), ácido 4-clorobenzenoborónico (5,15 g), KF (5,45 g), Pd₂(dba)₃ (260 mg) y tri-terc-butilfosfina en THF (80 ml) a 25 °C, se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 20 % de acetato de etilo/hexanos.

25 EJEMPLO 446C

Se trató con LiAlH₄ 1 M en THF (14 ml) el EJEMPLO 446B (3,4 g) en THF (50 ml) a 0 °C, se agitó a 25 °C durante 1 hora, se extinguió con agua (5 ml) y NaOH 1 M (20 ml), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo.

EJEMPLO 446D

30 Se trató con piridina (0,315 ml) y dibromotrifetilfosforano (1,32 g) el EJEMPLO 446C (530 mg) en acetonitrilo (15 ml) a 0 °C, se agitó a 25 °C durante 1 hora y se vertió en Na₂CO₃ saturado (100 ml) y acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 1:1 de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 446E

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el bromuro de 2-bromobencilo por el EJEMPLO 446D en el EJEMPLO 2A.

EJEMPLO 446F

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 446E en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 446G

40 N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 446F en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,17 (dd, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,71 (s, 6H), 2,42 (m, 4H), 2,16 (m, 2H).

45

EJEMPLO 447

N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 446F y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)-propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,19 (dd, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,63 (s, 4H), 3,22 (s, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,75-2,55 (m, 6H), 2,42 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

EJEMPLO 448A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el 1-fluorobenzotrifluoruro por 2,6-difluorobenzotrifluoruro en el EJEMPLO 18D.

EJEMPLO 448B

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18D por el EJEMPLO 448A en el EJEMPLO 18E.

EJEMPLO 448C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 448B en el EJEMPLO 18F.

EJEMPLO 448D

20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 448C en el EJEMPLO 1D. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,52 (m, 4H), 2,21 (m, 2H).

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o su sal terapéuticamente aceptable, en la que el compuesto se selecciona de:

- N-(4-(4-(((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 5 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-metoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 10 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(metilsulfanil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(4'-fenil-1,1'-bifenil-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-fenoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- 15 N-(4-(4-(((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-(((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-(((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-5-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-((4'-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro-4-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 35 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-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(2-naftil)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 40 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(1-naftil)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((3'-ciano(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 45 N-(4-(4-(2-(1,3-benzodioxol-5-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,

- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(3-tienil)bencil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(piridin-3-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- 5 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(quinolin-8-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-(2-(1-benzofuran-2-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 10 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(quinolin-3-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1-(4-clorofenil)-2-naftil)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1-(4-clorofenil)-2-naftil)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 15 N-(4-(4-((1-(4-clorofenil)-2-naftil)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- 20 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-(trifluorometoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- 25 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-(trifluorometoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-(trifluorometoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- 30 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(2-tienil)bencil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(5-metil-2-tienil)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((4-(fenilsulfonil)tetrahidro-3-furanil)amino)bencenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((4-(fenilsulfonil)tetrahidro-3-furanil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1-metil-4-(fenilsulfanil)pirrolidin-3-il)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-bromo(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 45 N-(4-(4-(1-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)ciclopropil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,

- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 10 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(ciclopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 15 4-(((1R)-3-(azetidid-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propil)amino)benzenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)-1H-bencimidazol-5-sulfonamida,
- 30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-sulfonamida,
- 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzamidamida,
- N-(4-(4-((4'-(dimetilamino)(1,1'-bifenil)-2-il)carbonil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 35 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(metilsulfanil)(1,1'-bifenil)-2-il)carbonil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(metilsulfanil)(1,1'-bifenil)-2-il)carbonil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-ciano-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)oxi)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,

- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida,
- 5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida,
- 10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)oxi)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida,
- 15 4-(((1R)-3-(bis(2-metoxietil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(bis(2-metoxietil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida,
- 20 4-(((1R)-5-amino-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-4-il)metil)-1-piperazinil)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-metil-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- (5R)-5-(4-((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-6-(fenilsulfanil)hexilcarbamato de terc-butilo,
- 25 4-(((1R)-5-amino-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-5-((metilsulfonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 30 4-(((1R)-5-((aminocarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-(2-ciclohexilencil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 35 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(morfolin-4-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,

- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-3-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-3-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 5 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,
- 10 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3,5-difluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3,5-difluorobenzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,
- 15 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3,5-difluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- 3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,
- 20 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,
- 3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,
- 25 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,
- 30 1-((3R)-3-(4-(((4-(4-(4-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-ácido 3-azetidincarboxílico,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- ácido (((3R)-3-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)(metil)amino)acético,
- 35 ácido (2R)-1-((3R)-3-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-2-pirrolidincarboxílico
- ácido 1-((3R)-3-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-4-piperidincarboxílico
- 40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,
- ácido (2S)-1-((3R)-3-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-2-pirrolidincarboxílico,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-(fenilsulfanil)metil)-3-(3-(2H-tetrazol-5-il)azetidín-1-il)propil)amino)benzenosulfonamida,
- 45 (2S)-2-amino-N-((1S)-2-(((3R)-3-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)amino)-1-metil-2-oxoetil)propanamida,

- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2-(2H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)propil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-(((metilsulfonil)amino)carbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 1-((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-N-hidroxi-4-piperidincarboxamida,
- 10 2-cloro-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 2,6-dicloro-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-((1R,5S)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 15 4-(((1R)-3-(7-azabicciclo[2.2.1]hept-7-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(2-(fenilsulfanil)etoxi)bencenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(2-(fenilsulfanil)etoxi)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 30 4-(((1R)-3-(7-azabicciclo[2.2.1]hept-7-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexiloxi)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexilmetoxi)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(2-ciclohexiletoxi)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)bencenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-ciclohexiletil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexil(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(4-(((4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitrofenoxi)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo,
- 45 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(piperidin-4-iloxi)bencenosulfonamida,

- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-nitrobencenosulfonamida,
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
 5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)(propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
 4-(((1-bencilpiperidin-4-il)metil)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
 4-((1-bencilpiperidin-4-il)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
 10 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(tetrahidro-2H-sulfanilpiran-4-ilamino)bencenosulfonamida,
 4-(4-(((4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-1-piperidincarboxilato de etilo,
 15 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-propilpiperidin-4-il)metil)amino)bencenosulfonamida,
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(isopropilamino)-3-nitrobencenosulfonamida,
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
 20 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-((4-fenil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
 4-((2-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
 25 4-((2-(1,3-benzoxazol-2-ilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
 4-((2-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
 30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
 4-(((1-bencilpiperidin-4-il)metil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
 35 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-bromoetil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-((4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((4-metoxiciclohexil)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
 40 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(2-tienilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(2-tienilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((1,3-tiazol-2-ilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,

- (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-4-(pirimidin-2-ilsulfanil)butanamida,
- 5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-((2-tienilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-4-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)butanamida,
- 10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((2-tienilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-fenoxietil)amino)bencenosulfonamida,
- 15 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-metoxifenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazm-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-metilfenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((2-tienilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-clorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 30 N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- N-((6-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 40 N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 45 N-((6-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-((6-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,

- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 5 N-((5-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-2-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-((5-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-2-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 10 N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 15 N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1-ciclohexen-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1-ciclohexen-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-((3aR,6aS)-5-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil-4-(trifluorometoxi)anilino)carbonil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((2-dimetilanilino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((4-metoxi(metil)anilino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((4-dimetilanilino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((benzidril(metil)amino)carbonil)(metil)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil((1S)-1-feniletil)amino)carbonil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-feniletil)amino)carbonil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil(2-(morfolin-4-il)-1-feniletil)amino)carbonil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1,2-difeniletil)(metil)amino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((2-(dimetilamino)-1-feniletil)(metil)amino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 3-amino-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benccenosulfonamida,
- 45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-(2-(fenilsulfanil)etil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-sulfonamida,

- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-(2-(fenilsulfanil)etil)-1H-bencimidazol-5-sulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-(fenilsulfanil)metil)ciclopentil)amino)bencenosulfonamida,
- 5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-(fenilsulfanil)metil)ciclopentil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-metil-1-(fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-(fenilsulfanil)metil)ciclopropil)amino)bencenosulfonamida,
- 15 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-(fenilsulfanil)metil)ciclohexil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-metil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-1-metil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R,2S)-2-(fenilsulfanil)ciclohexil)amino)bencenosulfonamida,
- 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-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 25 4-(((1R)-5-amino-1-(fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-il)metil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S,2R)-2-(fenilsulfanil)ciclohexil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1-(((2-metil-3-furil)sulfanil)metil)ciclopentil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1-(((2-metil-3-furil)sulfanil)metil)ciclopentil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-il)metil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-3-piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 3-nitro-N-(4-(4-((2-fenilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- 45 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((2-fenilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((2-fenilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,

- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-(metilsulfanil)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-metoxifenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 5 N-(4-(4-((2-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 10 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(piridin-4-ilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(metilsulfonil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 15 N-(4-(4-((4'-(metilsulfonil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfonil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-((4'-(dimetilamino)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-4-(fenilsulfonil)butanamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((3S,4R)-(fenilsulfanil)pirrolidin-4-il)amino)bencenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-4-ilsulfanil)propil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((3-(4-clorofenil)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-((3-(4-clorofenil)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclopenten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-metoxifenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-fluorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 45 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((2-fenil-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida,

- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-cicloocten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-(metilsulfanil)fenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 5 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohepten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohepten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 10 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 15 N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benccenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benccenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 40 (4R)-4-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-5-(fenilsulfanil)pentanamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-(dimetilamino)-1-((fenilsulfonil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 2-(((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)(metil)amino)-N,N-dimetilacetamida,
- 45 (3R)-N-(terc-butil)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butanamida,

- (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-diisopropil-4-(fenilsulfanil)butanamida,
- (3R)-N-(terc-butil)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-yl)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-metil-4-(fenilsulfanil)butanamida,
- 5 (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-isopropil-N-metil-4-(fenilsulfanil)butanamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperidin-1-il)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 10 N-((5R)-5-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-6-(fenilsulfanil)hexil)-2-(dimetilamino)acetamida,
- (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-4-(fenilsulfanil)butanamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 15 (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butanamida,
- (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-ciclopropil-4-(fenilsulfanil)butanamida,
- 20 (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-ciclobutil-4-(fenilsulfanil)butanamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 25 4-(((1R)-3-(azetidid-1-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-(2-(morfolin-4-il)etil)-4-(fenilsulfanil)butanamida,
- 30 (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-metil-4-(fenilsulfanil)butanamida,
- 4-(((1R)-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-ciano-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 35 4-(((1R)-3-(terc-butilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(ciclopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(ciclobutilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 45 4-(((1R)-3-(terc-butil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,

- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperidin-1-il)propil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 5 4-(((1R)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(tiomorfolin-4-il)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2-(morfolin-4-il)etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperazin-1-il)propil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 15 4-(((1R)-3-((3R)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(3-hidroxiacetidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 25 4-(((1R)-3-((1,3-benzodioxol-4-ilmetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-2-ilmetil)amino)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2-(piridin-2-il)etil)amino)propil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-4-ilmetil)amino)propil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-ilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(metil(piridin-4-il)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-3-ilamino)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-ilamino)propil)amino)bencenosulfonamida,
- 45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-(metoksiimino)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,

- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)propil)amino)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(bis(2-hidroxietyl)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 15 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 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-fluorobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2,5-difluorobencenosulfonamida,
- 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-metilbencenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2S,SS)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 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-nitro-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohepten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-4-nitrobencenosulfonamida,
- 45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3,5-difluorobencenosulfonamida,

- 5-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoato de metilo,
- ácido 5-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoico,
- 5 ácido 5-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoico,
- ácido 5-(((4-(4-(2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoico,
- 10 5-(((4-(4-(2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzamida,
- 5-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzamida,
- 5-(((4-(4-(2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo,
- 15 5-(((4-(4-(4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo,
- 5-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo,
- 20 N-(4-(4-(2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-(fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-(4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-(fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-metil-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-metil-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-(2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-(2-(ciclohexilamino)encil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-(2-(encilamino)encil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(piperidin-1-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,
- N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 40 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida,
- N-(4-(4-(4-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- N-(4-(4-(4-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, y
- 45 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida.

- 5 2. Una composición para su uso en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer cerebral, 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, un tumor maligno linfoide de origen de linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer de boca, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer del bazo, comprendiendo dicha composición un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1.
- 10 3. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer cerebral, 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, un tumor maligno linfoide de origen de linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer de boca, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer del bazo en un paciente, comprendiendo dicho tratamiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1.