República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112012013457-4 A2

(22) Data do Depósito: 01/06/2010

(43) Data da Publicação Nacional: 25/08/2020

(54) Título: DERIVADOS DE SULFONAMIDA COMO AGENTES INDUTORES DE APOPTOSE BCL-2-SELETIVOS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER E DOENÇAS IMUNES

(51) Int. Cl.: C07D 405/12; A61K 31/404; A61P 35/00; C07D 209/32; C07D 211/96; (...).

(30) Prioridade Unionista: 04/12/2009 US 12/631.404.

(71) Depositante(es): ABBOTT LABORATORIES.

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

(86) Pedido PCT: PCT US2010036919 de 01/06/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/068561 de 09/06/2011

(85) Data da Fase Nacional: 04/06/2012

(57) Resumo: DERIVADOS DE SULFONAMIDA COMO AGENTES INDUTORES DE APOPTOSE BCL-2-SELETIVOS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER E DOENÇAS IMUNES São divulgados compostos (I) que inibem a atividade de proteínas Bcl-xl ou Bcl-2 anti-apoptóticas, composições contendo os compostos e métodos de tratamento de doenças durante as quais é expressa proteína Bcl-2 anti-apoptótica.

"DERIVADOS DE SULFONAMIDA COMO AGENTES INDUTORES DE APOPTOSE BCL-2-SELETIVOS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER E DOENÇAS IMUNES"

Este pedido é uma continuação em parte do Pedido de patente U.S. No. de série 12/631,404, depositado em 4 de dezembro de 2009, o qual reivindica prioridade ao Pedido Provisório norte-americano No. de série 61/120,275, depositado em 5 de dezembro de 2008, e Pedido Provisório norte-americano No. de série 61/181,180, depositado em 26 de maio de 2009, todos os quais são incorporados por referência em sua totalidade.

Campo da invenção

Esta invenção refere-se aos compostos que seletivamente inibem a atividade de proteínas da família Bcl-2 antiapoptóticas, composições contendo os compostos, e métodos para tratar doenças durante a qual proteínas Bcl-2 antiapoptóticas são expressas.

Fundamentos da invenção

Proteínas da família Bcl-2 antiapoptóticas são associadas com várias doenças e estão sob investigação como drogas alvo terapêuticos potenciais. Esses alvos para terapia intervencional incluem, por exemplo, as proteínas da família Bcl-2, Bcl-2, Bcl-X_L e Bcl-w. Recentemente, inibidores das proteínas da família Bcl-2 foram reportados em PCT/US/2004/36770 de propriedade comum, publicado como WO 2005/049593 e PCT/US/2004/367911, publicado como WO 2005/049594. Enquanto esta técnica ensinar inibidores tendo alta ligação à proteína alvo, afinidade de ligação de compostos é apenas um dos muitos parâmetros a serem considerados. Um objetivo é produzir compostos que preferivelmente se ligam, isto é, são seletivos para, uma proteína sobre outra proteína. Para exibir esta seletividade, é bem conhecido que um composto não apenas exiba uma alta afinidade de ligação a uma proteína particular, mas uma baixa afinidade de ligação a outro membro, também..

Uma medida típica de afinidade de ligação de um inibidor de proteína antiapoptótica é o equilíbrio entre os processos de ligação e dissociação entre a proteína e o inibidor (K_i). A constante de inibição (K_i) é a constante de dissociação de um complexo enzima – inibidor ou um complexo proteína / pequena molécula, em que a molécula pequena está inibindo ligação de uma proteína a outra proteína. De modo que um valor K_i alto indica uma baixa afinidade de ligação, e um valor K_i alto indica uma alta afinidade de ligação.

Uma medida típica de atividade celular de um inibidor de proteína antiapoptótica é a concentração elicitando 50% de efeito celular (EC_{50}).

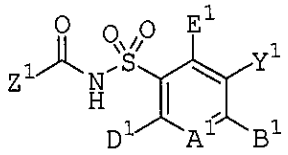
Consequentemente, os inventores descobriram que enquanto os compostos ensinados na técnica têm utilidade para o tratamento de vários cânceres e doenças imunes, eles não são seletivos para proteínas Bcl-2 antiapoptóticas sobre proteínas Bcl-X_L antiapoptóticas e desse modo resultam em uma elevada probabilidade de efeitos colaterais caracterizados por inibição de proteínas Bcl-X_L antiapoptóticas tais como, trombocitopenia.

Esta invenção, portanto compreende uma série de compostos que demonstram

propriedades inesperadas com relação a sua seletividade para ligação a, e inibição da atividade de proteína Bcl-2 antiapoptótica sobre proteína Bcl-X_L antiapoptótica assim como significativamente mais elevadas do que aquelas dos compostos ensinados em PCT/US/2004/36770 e PCT/US/2004/367911.

Sumários da invenção

Uma modalidade desta invenção, portanto, refere-se aos compostos ou sais terapeuticamente aceitáveis, pró-drogas ou sais de pró-drogas dos mesmos, que são úteis como inibidores seletivos de uma ou mais de um membro da família da proteína antiapoptótica, os compostos tendo a Fórmula (I)



(I),

em que

A^1 é N ou $C(A^2)$;

um ou dois ou três ou cada um de A^2, B^1, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados; e

Y^1 é H, CN, NO_2, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, R^{17}, OR^{17}, $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17}, NH_2, NHR^{17}, $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ ou $NHSO_2R^{17}$;

ou

B^1 e Y^1, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, são imidazol ou triazol; e

um ou dois ou cada um de A^2, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NHC(O)NHR^1$, $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados;

R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5;

R^{1A} é C_1-C_6-alquila, C_3-C_6-alquenila ou C_3-C_6-alquinila;

R^2 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{2A}; R^{2A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^3 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com bezeno, heteroareno ou R^{3A}; R^{3A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^4 é cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila ou heterocicloalquenila, cada um

dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{4A}; R^{4A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^5 é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^6, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7, OR^7, SR^7, $S(O)R^7$, SO_2R^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2, SO_2NHR^7, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^6 é C_2-C_5-espiroalquila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com OH, (O), N_3, CN, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br, I, NH_2, $NH(CH_3)$ ou $N(CH_3)_2$;

R^{6A} e R^{6B} são alquila independentemente selecionados ou, junto com o N ao qual eles são ligados, R^{6C};

R^{6C} é aziridin-1-ila, azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila ou piperidin-1-ila, cada um tendo uma porção CH_2 não-substituída ou substituída com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH;

R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11};

R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{8A};

R^{8A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^9 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{9A}; R^{9A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{10A}; R^{10A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{11} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{12}, OR^{12}, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{12} é R^{13}, R^{14}, R^{15} ou R^{16};

R^{13} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{13A}; R^{13A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{14} é heteroarila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{14A}; R^{14A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{15} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{15A}; R^{15A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{16} é alquila, alquenila ou alquinila;

R^{17} é R^{18}, R^{19}, R^{20} ou R^{21};

R^{18} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{18A}; R^{18A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{19} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{19A}; R^{19A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{20} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{20A}; R^{20A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{21} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{22}, OR^{22}, NHR^{22}, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{22} é R^{23}, R^{24} ou R^{25};

R^{23} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{23A}; R^{23A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{24} é heteroareno que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{24A}; R^{24A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{25} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{25A}; R^{25A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

Z^1 é R^{26} ou R^{27}, cada um dos quais é substituído com R^{28}, R^{29} ou R^{30}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, CH_2R^{37}, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37}, NHR^{37} ou $N(R^{32})R^{37}$;

R^{26} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno ou heteroareno;

R^{27} é heteroareno que é não-fundido ou fundido com areno ou heteroareno;

R^{28} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{28A}; R^{28A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{29} é heteroarila ou R^{29A}; R^{29A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{30} é cicloalquila ou cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada

um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{30A}; R^{30A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{31} e R^{31A} são independentemente F, Cl, Br ou alquila ou são tomados em conjunto e são C_2-C_5-espiroalquila;

R^{32} é R^{33}, $C(O)R^{33}$ ou $C(O)OR^{33}$;

R^{33} é R^{34} ou R^{35};

R^{34} é fenila que é não-fundido ou fundido com arila, heteroarila ou R^{34A}; R^{34A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{35} é alquila que é não-substituído ou substituído com R^{36};

R^{36} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{36A}; R^{36A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{37} é R^{38}, R^{39} ou R^{40}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, R^{41}, OR^{41}, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41}, $S(O)R^{41}$ ou SO_2R^{41};

R^{38} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{38A}; R^{38A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{39} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{39A}; R^{39A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{40} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_8-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{40A}; R^{40A} cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{41} é R^{42}, R^{43}, R^{44} ou R^{45};

R^{42} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{42A}; R^{42A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{43} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{43A}; R^{43A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{44} é C_3-C_9-cicloalquila ou C_4-C_7-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{44A}; R^{44A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{45} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois substitutos R^{46}, OR^{46}, NHR^{46}, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{46} é R^{47}, R^{48} ou R^{49};

R^{47} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{47A}; R^{47A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{48} é heteroarila ou R^{48A}; R^{48A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{49} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{49A}; R^{49A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

em que as porções representadas por R^{26} e R^{27} são adicionalmente substituídas por um ou dois ou três de R^{50A}, OR^{50A}, SR^{50A}, $S(O)R^{50A}$, SO_2R^{50A} ou NHR^{50A} independentemente selecionados;

R^{50A} é R^{51A}, R^{52A}, R^{53A} ou R^{54A};

R^{51A} é fenila que é não-fundido ou fundido com bezeno, heteroareno ou R^{51AA},

em que R^{51AA} é cicloalcano, cicloalqueno ou heterocicloalcano heterocicloalqueno,

R^{52A} é heteroarila;

R^{53A} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila; cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{53AA};

em que R^{53AA} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{54A} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{55AA}, OR^{55AA}, SR^{55AA}, $S(O)R^{55AA}$, SO_2R^{55AA}, NHR^{55AA}, $N(R^{55AA})_2$, $C(O)R^{55AA}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55AA}$, $NHC(O)R^{55AA}$, $NHSO_2R^{55AA}$, $NHC(O)OR^{55AA}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55AA}, $SO_2N(R^{55AA})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55AA}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{55AA} é alquila, alquenila, alquinila, fenila ou heteroarila, ou R^{56A};

R^{56A} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N;

em que porções representadas por R^2 R^3 R^4, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A} R^9, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{34}, R^{36}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{47}, R^{48}, e R^{49} são independentemente não-substituídas, adicionalmente não-substituídas, substituídas ou adicionalmente substituídas com um ou dois ou três ou quatro ou cinco substitutos R^{50AA}, R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50}, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2, NHR^{50},

$N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{50AA} é espirociclila;

R^{50} é R^{51}, R^{52}, R^{53} ou R^{54};

R^{51} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{51B}; R^{51B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{52} é heteroarila;

R^{53} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{53B};

em que R^{53B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

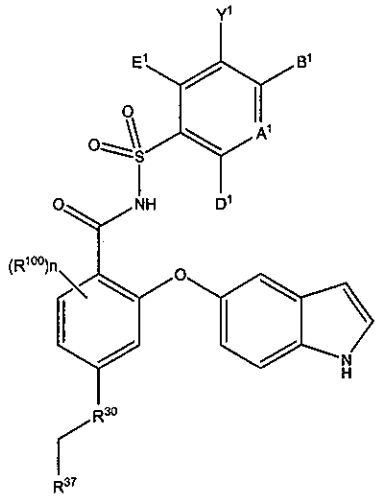
R^{54} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55}, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{55} é alquila, alquenila, alquinila, fenila, heteroarila ou R^{56};

em que os alquila, alquenila, alquinila são não-substituídos ou substituídos com OCH_3; e

R^{56} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N.

Outra modalidade desta invenção se refere a compostos ou sais terapeuticamente aceitáveis, pró-drogas ou sais de pró-drogas dos mesmos, que são úteis como inibidores seletivos de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, os compostos tendo a Fórmula (II)



(II),

em que

R^{100} é tal como descrito para os substitutos em R^{26};

n é 0, 1, 2, ou 3;

A^1 é N ou $C(A^2)$;

um ou dois ou três ou cada um de A^2, B^1, D^1 e E^1 R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados; e

Y^1 é H, CN, NO_2, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, R^{17}, OR^{17}, $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17}, NH_2, NHR^{17}, $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ ou $NHSO_2R^{17}$;

ou

B^1 e Y^1, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, são imidazol ou triazol; e

um ou dois ou cada um de A^2, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NHC(O)NHR^1$, $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados;

R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5;

R^{1A} é C_1-C_6-alquila, C_3-C_6-alquenila ou C_3-C_6-alquinila;

R^2 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{2A}; R^{2A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^3 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com bezeno, heteroareno ou R^{3A}; R^{3A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^4 é cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila ou heterocicloalquenila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{4A}; R^{4A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^5 é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^6, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7, OR^7, SR^7, $S(O)R^7$, SO_2R^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2, SO_2NHR^7, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH2, CF3, CF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^6 é C_2-C_5-espiroalquila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com OH, (O), N_3, CN, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br, I, NH_2, $NH(CH_3)$ ou $N(CH_3)_2$;

R^{6A} e R^{6B} são alquila independentemente selecionados ou, junto com o N ao qual eles são ligados, R^{6C};

R^{6C} é aziridin-1-ila, azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila ou piperidin-1-ila, cada um tendo uma porção CH_2 não-substituída ou substituída com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH;

R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11};

R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{8A};

R^{8A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^9 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{9A}; R^{9A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{10A}; R^{10A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{11} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{12}, OR^{12}, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{12} é R^{13}, R^{14}, R^{15} ou R^{16};

R^{13} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{13A}; R^{13A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{14} é heteroarila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{14A}; R^{14A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{15} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{15A}; R^{15A} é cicloalcano, ci-

cloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{16} é alquila, alquenila ou alquinila;

R^{17} é R^{18}, R^{19}, R^{20} ou R^{21};

R^{18} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{18A}; R^{18A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{19} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{19A}; R^{19A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{20} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{20A}; R^{20A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{21} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{22}, OR^{22}, NHR^{22}, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{22} é R^{23}, R^{24} ou R^{25};

R^{23} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{23A}; R^{23A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{24} é heteroareno que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{24A}; R^{24A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{25} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{25A}; R^{25A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{30} é cicloalquila ou cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{30A}; R^{30A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno; cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, CH_2R^{37}, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37}, NHR^{37} ou $N(R^{32})R^{37}$;

R^{31} e R^{31A} são independentemente F, Cl, Br ou alquila ou são tomados em conjunto e são C_2-C_5-espiroalquila;

R^{32} é R^{33}, $C(O)R^{33}$ ou $C(O)OR^{33}$;

R^{33} é R^{34} ou R^{35};

R^{34} é fenila que é não-fundido ou fundido com arila, heteroarila ou R^{34A}; R^{34A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{35} é alquila que é não-substituído ou substituído com R^{36};

R^{36} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{36A}; R^{36A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{37} é R^{38}, R^{39} ou R^{40}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, R^{41}, OR^{41}, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41}, $S(O)R^{41}$ ou SO_2R^{41};

R^{38} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{38A}; R^{38A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{39} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{39A}; R^{39A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{40} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_8-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{40A}; R^{40A} cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{41} é R^{42}, R^{43}, R^{44} ou R^{45};

R^{42} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{42A}; R^{42A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{43} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{43A}; R^{43A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{44} é C_3-C_9-cicloalquila ou C_4-C_7-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{44A}; R^{44A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{45} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois substitutos R^{46}, OR^{46}, NHR^{46}, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{46} é R^{47}, R^{48} ou R^{49};

R^{47} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{47A}; R^{47A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{48} é heteroarila ou R^{48A}; R^{48A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{49} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH inde-

pendentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{49A}; R^{49A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

em que porções representadas por R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A}, R^9, R^{10}, R^{10A}, R^{13}, R^{13A}, R^{14}, R^{14A}, R^{15}, R^{15A}, R^{18}, R^{18A}, R^{19}, R^{19A}, R^{20}, R^{20A}, R^{23}, R^{23A}, R^{24}, R^{24A}, R^{25}, R^{25A}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{28A}, R^{29}, R^{29A}, R^{30}, R^{30A}, R^{34}, R^{34A}, R^{36}, R^{36A}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40}, R^{40A}, R^{42}, R^{42A}, R^{43}, R^{43A}, R^{44}, R^{44A}, R^{47}, R^{47A}, R^{48}, R^{48A}, R^{49}, e R^{49A} são independentemente não-substituídas, adicionalmente não-substituídas, substituídas ou adicionalmente substituídas com um ou dois ou três ou quatro ou cinco substitutos R^{50AA}, R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50}, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2, NHR^{50}, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{50AA} é espirociclila;

R^{50} é R^{51}, R^{52}, R^{53} ou R^{54};

R^{51} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{51B}; R^{51B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{52} é heteroarila;

R^{53} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{53B};

em que R^{53B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{54} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55}, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

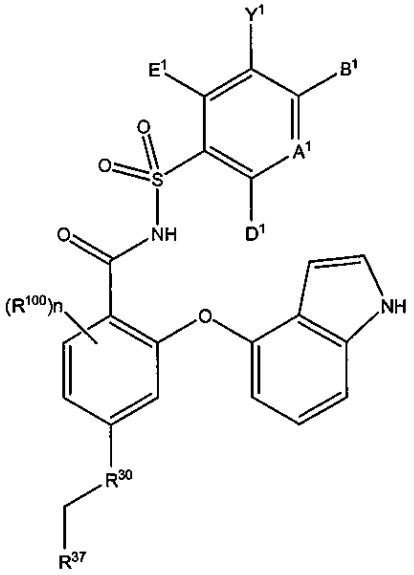
R^{55} é alquila, alquenila, alquinila, fenila, heteroarila ou R^{56};

em que os alquila, alquenila, alquinila são não-substituídos ou substituídos com OCH_3; e

R^{56} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N.

Outra modalidade desta invenção se refere a compostos ou sais terapeuticamente

aceitáveis, pró-drogas ou sais de pró-drogas dos mesmos, que são úteis como inibidores seletivos de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, os compostos tendo a Fórmula (III)



(III),

em que

R^{100} é tal como descrito para os substitutos em R^{26};

n é 0, 1, 2, ou 3;

A^1 é N ou $C(A^2)$;

um ou dois ou três ou cada um de A^2, B^1, D^1 e E^1 R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados; e

Y^1 é H, CN, NO_2, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, R^{17}, OR^{17}, $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17}, NH_2, NHR^{17}, $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ ou $NHSO_2R^{17}$;

ou

B^1 e Y^1, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, são imidazol ou triazol; e

um ou dois ou cada um de A^2, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NHC(O)NHR^1$, $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados;

R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5;

R^{1A} é C_1-C_6-alquila, C_3-C_6-alquenila ou C_3-C_6-alquinila;

R^2 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{2A}; R^{2A} é ci-

cloalcano ou heterocicloalcano;

R^3 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com bezeno, heteroareno ou R^{3A}; R^{3A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^4 é cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila ou heterocicloalquenila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{4A}; R^{4A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^5 é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^6, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7, OR^7, SR^7, $S(O)R^7$, SO_2R^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2, SO_2NHR^7, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH2, CF3, CF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^6 é C_2-C_5-espiroalquila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com OH, (O), N_3, CN, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br, I, NH_2, $NH(CH_3)$ ou $N(CH_3)_2$;

R^{6A} e R^{6B} são alquila independentemente selecionados ou, junto com o N ao qual eles são ligados, R^{6C};

R^{6C} é aziridin-1-ila, azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila ou piperidin-1-ila, cada um tendo uma porção CH_2 não-substituída ou substituída com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH;

R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11};

R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{8A};

R^{8A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^9 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{9A}; R^{9A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{10A}; R^{10A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{11} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{12}, OR^{12}, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{12} é R^{13}, R^{14}, R^{15} ou R^{16};

R^{13} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{13A}; R^{13A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{14} é heteroarila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroa-

reno ou R^{14A}; R^{14A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{15} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{15A}; R^{15A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{16} é alquila, alquenila ou alquinila;

R^{17} é R^{18}, R^{19}, R^{20} ou R^{21};

R^{18} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{18A}; R^{18A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{19} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{19A}; R^{19A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{20} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{20A}; R^{20A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{21} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{22}, OR^{22}, NHR^{22}, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{22} é R^{23}, R^{24} ou R^{25};

R^{23} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{23A}; R^{23A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{24} é heteroareno que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{24A}; R^{24A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{25} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{25A}; R^{25A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{30} é cicloalquila ou cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{30A}; R^{30A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno; cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, CH_2R^{37}, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37}, NHR^{37} ou $N(R^{32})R^{37}$;

R^{31} e R^{31A} são independentemente F, Cl, Br ou alquila ou são tomados em conjunto

e são C_2-C_5-espiroalquila;

R^{32} é R^{33}, $C(O)R^{33}$ ou $C(O)OR^{33}$;

R^{33} é R^{34} ou R^{35};

R^{34} é fenila que é não-fundido ou fundido com arila, heteroarila ou R^{34A}; R^{34A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{35} é alquila que é não-substituído ou substituído com R^{36};

R^{36} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{36A}; R^{36A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{37} é R^{38}, R^{39} ou R^{40}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, R^{41}, OR^{41}, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41}, $S(O)R^{41}$ ou SO_2R^{41};

R^{38} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{38A}; R^{38A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{39} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{39A}; R^{39A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{40} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_8-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{40A}; R^{40A} cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{41} é R^{42}, R^{43}, R^{44} ou R^{45};

R^{42} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{42A}; R^{42A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{43} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{43A}; R^{43A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{44} é C_3-C_9-cicloalquila ou C_4-C_7-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{44A}; R^{44A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{45} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois substitutos R^{46}, OR^{46}, NHR^{46}, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{46} é R^{47}, R^{48} ou R^{49};

R^{47} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{47A}; R^{47A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{48} é heteroarila ou R^{48A}; R^{48A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou he-

terocicloalqueno;

R^{49} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{49A}; R^{49A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

em que porções representadas por R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A}, R^9, R^{10}, R^{10A}, R^{13}, R^{13A}, R^{14}, R^{14A}, R^{15}, R^{15A}, R^{18}, R^{18A}, R^{19}, R^{19A}, R^{20}, R^{20A}, R^{23}, R^{23A}, R^{24}, R^{24A}, R^{25}, R^{25A}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{28A}, R^{29}, R^{29A}, R^{30}, R^{30A}, R^{34}, R^{34A}, R^{36}, R^{36A}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40}, R^{40A}, R^{42}, R^{42A}, R^{43}, R^{43A}, R^{44}, R^{44A}, R^{47}, R^{47A}, R^{48}, R^{48A}, R^{49}, e R^{49A} são independentemente não-substituídas, adicionalmente não-substituídas, substituídas ou adicionalmente substituídas com um ou dois ou três ou quatro ou cinco substitutos R^{50AA}, R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50}, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2, NHR^{50}, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{50AA} é espirociclila;

R^{50} é R^{51}, R^{52}, R^{53} ou R^{54};

R^{51} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{51B}; R^{51B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{52} é heteroarila;

R^{53} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{53B};

em que R^{53B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{54} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55}, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

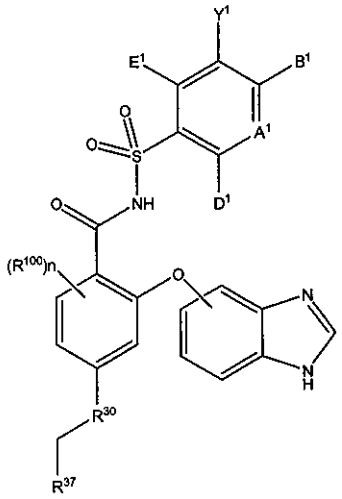
R^{55} é alquila, alquenila, alquinila, fenila, heteroarila ou R^{56};

em que os alquila, alquenila, alquinila são não-substituídos ou substituídos com OCH_3; e

R^{56} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH inde-

pendentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N.

Outra modalidade desta invenção se refere a compostos ou sais terapeuticamente aceitáveis, pró-drogas ou sais de pró-drogas dos mesmos, que são úteis como inibidores seletivos de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, os compostos tendo a Fórmula (IV)



(IV),

em que

R^{100} é tal como descrito para os substitutos em R^{26};

n é 0, 1, 2, ou 3;

A^1 é N ou $C(A^2)$;

um ou dois ou três ou cada um de A^2, B^1, D^1 e E^1 R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados; e

Y^1 é H, CN, NO_2, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, R^{17}, OR^{17}, $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17}, NH_2, NHR^{17}, $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ ou $NHSO_2R^{17}$;

ou

B^1 e Y^1, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, são imidazol ou triazol; e

um ou dois ou cada um de A^2, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NHC(O)NHR^1$, $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados;

R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5;

R^{1A} é C_1-C_6-alquila, C_3-C_6-alquenila ou C_3-C_6-alquinila;

R^2 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{2A}; R^{2A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^3 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com bezeno, heteroareno ou R^{3A}; R^{3A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^4 é cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila ou heterocicloalquenila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{4A}; R^{4A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^5 é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^6, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7, OR^7, SR^7, $S(O)R^7$, SO_2R^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2, SO_2NHR^7, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH2, CF3, CF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^6 é C_2-C_5-espiroalquila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com OH, (O), N_3, CN, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br, I, NH_2, $NH(CH_3)$ ou $N(CH_3)_2$;

R^{6A} e R^{6B} são alquila independentemente selecionados ou, junto com o N ao qual eles são ligados, R^{6C};

R^{6C} é aziridin-1-ila, azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila ou piperidin-1-ila, cada um tendo uma porção CH_2 não-substituída ou substituída com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH;

R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11};

R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{8A};

R^{8A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^9 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{9A}; R^{9A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{10A}; R^{10A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{11} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{12}, OR^{12}, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{12} é R^{13}, R^{14}, R^{15} ou R^{16};

R^{13} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{13A}; R^{13A} é

cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{14} é heteroarila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{14A}; R^{14A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{15} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{15A}; R^{15A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{16} é alquila, alquenila ou alquinila;

R^{17} é R^{18}, R^{19}, R^{20} ou R^{21};

R^{18} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{18A}; R^{18A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{19} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{19A}; R^{19A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{20} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{20A}; R^{20A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{21} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{22}, OR^{22}, NHR^{22}, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{22} é R^{23}, R^{24} ou R^{25};

R^{23} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{23A}; R^{23A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{24} é heteroareno que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{24A}; R^{24A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{25} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{25A}; R^{25A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{30} é cicloalquila ou cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{30A}; R^{30A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno; cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, CH_2R^{37}, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37},

NHR^{37} ou $N(R^{32})R^{37}$;

R^{31} e R^{31A} são independentemente F, Cl, Br ou alquila ou são tomados em conjunto e são C_2-C_5-espiroalquila;

R^{32} é R^{33}, $C(O)R^{33}$ ou $C(O)OR^{33}$;

R^{33} é R^{34} ou R^{35};

R^{34} é fenila que é não-fundido ou fundido com arila, heteroarila ou R^{34A}; R^{34A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{35} é alquila que é não-substituído ou substituído com R^{36};

R^{36} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{36A}; R^{36A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{37} é R^{38}, R^{39} ou R^{40}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, R^{41}, OR^{41}, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41}, $S(O)R^{41}$ ou SO_2R^{41};

R^{38} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{38A}; R^{38A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{39} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{39A}; R^{39A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{40} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_8-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{40A}; R^{40A} cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{41} é R^{42}, R^{43}, R^{44} ou R^{45};

R^{42} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{42A}; R^{42A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{43} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{43A}; R^{43A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{44} é C_3-C_9-cicloalquila ou C_4-C_7-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{44A}; R^{44A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{45} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois substitutos R^{46}, OR^{46}, NHR^{46}, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{46} é R^{47}, R^{48} ou R^{49};

R^{47} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{47A}; R^{47A} é

cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{48} é heteroarila ou R^{48A}; R^{48A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{49} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{49A}; R^{49A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

em que porções representadas por R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A}, R^9, R^{10}, R^{10A}, R^{13}, R^{13A}, R^{14}, R^{14A}, R^{15}, R^{15A}, R^{18}, R^{18A}, R^{19}, R^{19A}, R^{20}, R^{20A}, R^{23}, R^{23A}, R^{24}, R^{24A}, R^{25}, R^{25A}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{28A}, R^{29}, R^{29A}, R^{30}, R^{30A}, R^{34}, R^{34A}, R^{36}, R^{36A}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40}, R^{40A}, R^{42}, R^{42A}, R^{43}, R^{43A}, R^{44}, R^{44A}, R^{47}, R^{47A}, R^{48}, R^{48A}, R^{49}, e R^{49A} são independentemente não-substituídas, adicionalmente não-substituídas, substituídas ou adicionalmente substituídas com um ou dois ou três ou quatro ou cinco substitutos R^{50AA}, R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50}, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2, NHR^{50}, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{50AA} é espirociclila;

R^{50} é R^{51}, R^{52}, R^{53} ou R^{54};

R^{51} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{51B}; R^{51B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{52} é heteroarila;

R^{53} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{53B};

em que R^{53B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

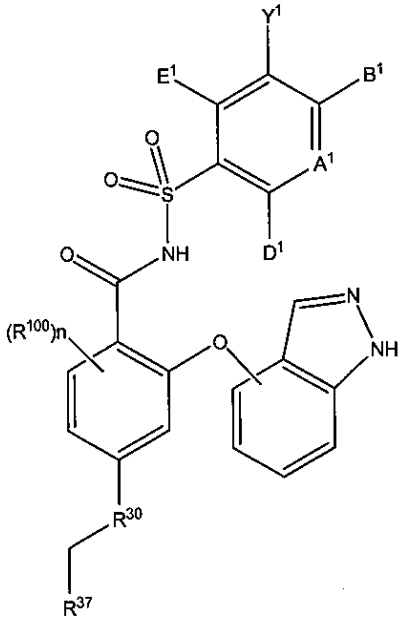
R^{54} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55}, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{55} é alquila, alquenila, alquinila, fenila, heteroarila ou R^{56};

em que os alquila, alquenila, alquinila são não-substituídos ou substituídos com OCH_3; e

R^{56} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N.

Outra modalidade desta invenção se refere a compostos ou sais terapeuticamente aceitáveis, pró-drogas ou sais de pró-drogas dos mesmos, que são úteis como inibidores seletivos de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, os compostos tendo a Fórmula (V)



(V),

em que

R^{100} é tal como descrito para os substitutos em R^{26};

n é 0, 1, 2, ou 3;

A^1 é N ou $C(A^2)$;

um ou dois ou três ou cada um de A^2, B^1, D^1 e E^1 R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados; e

Y^1 é H, CN, NO_2, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, R^{17}, OR^{17}, $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17}, NH_2, NHR^{17}, $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ ou $NHSO_2R^{17}$;

ou

B^1 e Y^1, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, são imidazol ou triazol; e

um ou dois ou cada um de A^2, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NHC(O)NHR^1$, $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou

$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados;

R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5;

R^{1A} é C_1-C_6-alquila, C_3-C_6-alquenila ou C_3-C_6-alquinila;

R^2 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{2A}; R^{2A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^3 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com bezeno, heteroareno ou R^{3A}; R^{3A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^4 é cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila ou heterocicloalquenila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{4A}; R^{4A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^5 é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^6, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7, OR^7, SR^7, $S(O)R^7$, SO_2R^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2, SO_2NHR^7, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH2, CF3, CF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^6 é C_2-C_5-espiroalquila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com OH, (O), N_3, CN, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br, I, NH_2, $NH(CH_3)$ ou $N(CH_3)_2$;

R^{6A} e R^{6B} são alquila independentemente selecionados ou, junto com o N ao qual eles são ligados, R^{6C};

R^{6C} é aziridin-1-ila, azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila ou piperidin-1-ila, cada um tendo uma porção CH_2 não-substituída ou substituída com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH;

R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11};

R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{8A};

R^{8A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^9 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{9A}; R^{9A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{10A}; R^{10A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{11} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{12}, OR^{12}, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente

selecionados;

R^{12} é R^{13}, R^{14}, R^{15} ou R^{16};

R^{13} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{13A}; R^{13A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{14} é heteroarila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{14A}; R^{14A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{15} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{15A}; R^{15A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{16} é alquila, alquenila ou alquinila;

R^{17} é R^{18}, R^{19}, R^{20} ou R^{21};

R^{18} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{18A}; R^{18A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{19} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{19A}; R^{19A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{20} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{20A}; R^{20A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{21} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{22}, OR^{22}, NHR^{22}, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{22} é R^{23}, R^{24} ou R^{25};

R^{23} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{23A}; R^{23A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{24} é heteroareno que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{24A}; R^{24A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{25} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{25A}; R^{25A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{30} é cicloalquila ou cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada

um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{30A}; R^{30A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno; cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, CH_2R^{37}, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37}, NHR^{37} ou $N(R^{32})R^{37}$;

R^{31} e R^{31A} são independentemente F, Cl, Br ou alquila ou são tomados em conjunto e são C_2-C_5-espiroalquila;

R^{32} é R^{33}, $C(O)R^{33}$ ou $C(O)OR^{33}$;

R^{33} é R^{34} ou R^{35};

R^{34} é fenila que é não-fundido ou fundido com arila, heteroarila ou R^{34A}; R^{34A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{35} é alquila que é não-substituído ou substituído com R^{36};

R^{36} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{36A}; R^{36A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{37} é R^{38}, R^{39} ou R^{40}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, R^{41}, OR^{41}, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41}, $S(O)R^{41}$ ou SO_2R^{41};

R^{38} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{38A}; R^{38A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{39} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{39A}; R^{39A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{40} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_8-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{40A}; R^{40A} cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{41} é R^{42}, R^{43}, R^{44} ou R^{45};

R^{42} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{42A}; R^{42A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{43} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{43A}; R^{43A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{44} é C_3-C_9-cicloalquila ou C_4-C_7-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{44A}; R^{44A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{45} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois substitutos R^{46}, OR^{46}, NHR^{46}, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente

selecionados;

R^{46} é R^{47}, R^{48} ou R^{49};

R^{47} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{47A}; R^{47A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{48} é heteroarila ou R^{48A}; R^{48A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{49} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{49A}; R^{49A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

em que porções representadas por R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A}, R^9, R^{10}, R^{10A}, R^{13}, R^{13A}, R^{14}, R^{14A}, R^{15}, R^{15A}, R^{18}, R^{18A}, R^{19}, R^{19A}, R^{20}, R^{20A}, R^{23}, R^{23A}, R^{24}, R^{24A}, R^{25}, R^{25A}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{28A}, R^{29}, R^{29A}, R^{30}, R^{30A}, R^{34}, R^{34A}, R^{36}, R^{36A}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40}, R^{40A}, R^{42}, R^{42A}, R^{43}, R^{43A}, R^{44}, R^{44A}, R^{47}, R^{47A}, R^{48}, R^{48A}, R^{49}, e R^{49A} são independentemente não-substituídas, adicionalmente não-substituídas, substituídas ou adicionalmente substituídas com um ou dois ou três ou quatro ou cinco substitutos R^{50AA}, R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50}, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2, NHR^{50}, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{50AA} é espirociclila;

R^{50} é R^{51}, R^{52}, R^{53} ou R^{54};

R^{51} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{51B}; R^{51B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{52} é heteroarila;

R^{53} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{53B};

em que R^{53B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{54} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55}, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{55} é alquila, alquenila, alquinila, fenila, heteroarila ou R^{56};

em que os alquila, alquenila, alquinila são não-substituídos ou substituídos com OCH_3; e

R^{56} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N.

Outra modalidade se refere aos compostos de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), ou Fórmula (V) em que A^1 é $C(A^2)$; e A^2 é H.

Outra modalidade se refere aos compostos de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), ou Fórmula (V) em que A^1 é $C(A^2)$ ou N; A^2 é H; e B^1 é NHR^1.

Outra modalidade se refere aos compostos de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), ou Fórmula (V) em que A^1 é $C(A^2)$ ou N; A^2 é H; B^1 é NHR^1; e D^1 é H.

Outra modalidade se refere aos compostos de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), ou Fórmula (V) em que A^1 é $C(A^2)$ ou N; A^2 é H; B^1 é NHR^1;D^1 é H; e E^1 é H.

Outra modalidade se refere aos compostos de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), ou Fórmula (V) em que A^1 é $C(A^2)$ ou N; A^2 é H; B^1 é NHR^1;D^1 é H; E^1 é H; e Y^1 é NO_2.

Ainda outra modalidade se refere aos compostos tendo a Fórmula I que são

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

benzamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-5-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilóxi)benzamida;

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

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

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)-3-isobutilpiperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahi-

dro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(2,4-dioxo-3-azabiciclo(3,2,0)hept-3-il)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3,3-dimetil-2-oxoazetidin-1-il)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((2-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil)sulfonil)benzamida;

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

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

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

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

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(quinolin-7-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(quinolin-6-ilóxi)benzamida;

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

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(isoquinolin-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(quinolin-6-ilóxi)benzamida;

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

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

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-6-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(isoquinolin-7-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(isoquinolin-7-ilóxi)benzamida;

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

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

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

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

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

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

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

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-metoxifenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-metilfenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-

(dimetilamino)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

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

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

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

4-(4-((4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometóxi)fenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((2-(3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

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

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-

piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(piridin-4-ilóxi)benzamida;

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

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-ciano-4-((3-(dimetilamino)propil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(isopropil(metil)amino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3-(dimetilamino)propóxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3-(dimetilamino)propóxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

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

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3-(dimetilamino)propóxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((4-(dimetilamino)-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-1,1'-bifenil-2-carboxamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(3-piperidin-1-ilpropóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)propóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(3-piperidin-1-ilpropóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorome-

til)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)propóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

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

4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-

indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(diisopropilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-(dimetilamino)butil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-tien-2-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tien-2-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-(piridin-2-ilóxi)etil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-piridin-4-iletil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-ciano-4-((3-(dimetilamino)propil)amino)fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-ilóxi)-*N*-((3-nitro-4-((1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-ilóxi)-*N*-((4-((4-metilpiperazin-1-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-(1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-4-ilóxi)-*N*-((3-nitro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

N-((4-(((4-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-4-ilóxi)benzamida;

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

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

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

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

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

4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-hidróxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-3-fluoro-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-3-fluoro-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-hidróxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

N-[(4-{ [(3S,4R)-1-benzil-3-hidroxipiperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

N-[(4-{ [(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{ [1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [4-(dietilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [4-(dimetilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [4-(dietilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

Trans-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [4-(dimetilamino)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-[4-({4'-cloro-4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-

ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [2-(4-hidróxi-1-metilpiperidin-4-il)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-[4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-[4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [4'-cloro-4-(2-hidroxietóxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-[4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-[(4-{ [(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-[4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-hidróxi-1-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-({1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidin-4-il}amino)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [4-(metilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [4-(metilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-morfolin-4-ilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

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

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[(1R)-1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[(1S)-1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

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

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-

ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]sulfonil}benzamida;

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

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(2-oxopiperidin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [4-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-pirrolidin-1-ilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

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

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

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(3-metiloxetan-3-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1,3-tiazol-5-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(trifluorometóxi)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{ [2-(2-metoxietóxi)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{ [3-(metilsulfonil)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-

ilóxi)-N-[(4-{ [2-(2-metoxietóxi)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(trifluorometóxi)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

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

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

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-diidropiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

Trans-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-hidroxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

Trans-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

Cis-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-hidroxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

Cis-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-

ilóxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[3-(metilsulfonil)propóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(3-metoxipropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-cianoetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [(3R)-4-hidróxi-1-adamantil]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [Cis-4-hidróxi-1-adamantil]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

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

N-({5-bromo-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-(metilamino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

N-{ [5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [(2-metoxietil)amino]carbonil}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

N-({4-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{ [1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

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

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

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-{ [(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

N-({5-bromo-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-

6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)óxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxipropil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-({ [4-({ [4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzoil]amino}sulfonil)-2-nitrofenil]amino}metil)piperidina-1-carboxilato de benzila;

N-{ [3-(aminocarbonil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]sulfonil}benzamida;

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

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

N-{ [5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

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

1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

N-[(4-{ [2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

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

N-{ [4-({2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [(1S)-1-feniletil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

N-({2-cloro-5-fluoro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [2-(2-metoxietóxi)etil]tio}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{ [2-(2-metoxietóxi)etil]tio}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [4-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [4-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)óxi]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)óxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-etinil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-hidróxi-4-metoxifenil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(2,3-diidro-1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(piridin-3-ilamino)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)-2-(piridin-3-ilamino)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)-2-(piridin-3-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

Trans-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-

ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

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

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-

il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

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

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

N-[(5-cloro-6-{ [(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]óxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-6-{ [(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-6-{ [(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{ [(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{ [(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

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

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(3R)-1-(cianometil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({(3R)-1-[2-(2-metoxietóxi)etil]pirrolidin-3-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(3R)-1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [4-(cianometil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{ [(4-oxetan-3-ilmorfolin-2-il)metil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

N-{ [5-cloro-6-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}óxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidrofurano-3-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

N-{ [5-cloro-6-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}metóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{ [(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{

[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

Trans-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-[(4-{ [(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

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

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({(2R)-4-[2-(2-metoxietóxi)etil]morfolin-2-il}metil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

N-[(4-{ [(4-acetilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [4-(metilsulfonil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

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

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-cianociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{ [5-ciano-6-(2-tetrahidro-2*H*-piran-4-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenóxi-4-(4-{(3-fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida;

N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenóxi-4-(4-{(3-fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenóxi-4-(4-{(3-fenilpropil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida;

N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenóxi-4-(4-{(3-fenilpropil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida;

4-[4-(2-{ [(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il]amino}benzil)piperazin-1-il]-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-[4-(2-{ [(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il]amino}benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-{4-[2-(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)benzil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-{4-[2-(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)benzil]piperazin-1-il}-2-fenóxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[2-(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)benzil]piperazin-1-il}-2-fenóxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[2-(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)benzil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-

ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]tien-2-il}benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]tien-2-il}benzilideno)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-[4-(3-{5-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]tien-2-il}benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

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

N-({6-[(trans-4-carbamoilciclohexil)metóxi]-5-cloropiridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(trans-4-cianociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-fluoro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

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

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

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

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

N-({5-cloro-6-[(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

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

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

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

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}benzamida;

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

N-{ [3-cloro-4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)fenil]sulfonil}-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-6-{ [(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

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

2-{ [(4-{ [4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}morfolina-4-carboxilato de metila;

2-{ [(4-{ [4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}-N-etil-N-metilmorfolina-4-carboxamida;

2-{ [(4-{ [2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}-N-etil-N-metilmorfolina-4-carboxamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(cis-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

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

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

{ [(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-1-fluoro-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [3-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

N-[(3-cloro-4-{ [4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}fenil)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{ [(1R,2R,4R,5R)-5-hidróxi-5-metilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{ [4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

N-[(5-cloro-6-{ [4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-ciano-4-{ [4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}fenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(2-oxaespiro[3,5]non-7-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-cloro-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-{ [4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-({ [(2S)-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil}amino)fenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [3-nitro-4-({ [(2S)-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil}amino)fenil]sulfonil}benzamida;

N-[(5-cloro-6-{ [trans-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]fenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({5-nitro-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

N-({3-cloro-4-[(cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({3-cloro-4-[(trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-

nitrofenil)sulfonil]benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-metóxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-{ [(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

N-(4-{ [4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)-4-cianopiperidina-1-carboxamida; e sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas, sais de pró-drogas e metabólitos dos mesmos.

Outra modalidade refere-se a composições para o tratamento do câncer de bexiga, câncer cerebral, câncer de mama, câncer de medula óssea, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, câncer colorretal, câncer esofageal, carcinoma hepatocelular, leucemia linfoblástica, linforma folicular, malignidades linfóides de origem nas células T ou células B, melanoma, leucemia mielóide, mieloma múltiplo, câncer bucal, câncer de ovário, câncer de pulmão de não pequenas células, leucemia linfocítica crônica, mieloma múltiplo, câncer de próstata, câncer de pulmão de pequenas células, ou câncer no baço, a referida composição compreendendo um excipiente e a quantidade terapeuticamente eficaz de o composto de Fórmula (I) .

Outra Modalidade se refere a um método de tratamento do câncer de bexiga, câncer cerebral, câncer de mama, câncer de medula óssea, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, câncer colorretal, câncer de esofageal, carcinoma hepatocelular, leucemia linfoblástica, linforma folicular, malignidades linfóides de origem nas células T ou células B, melanoma, leucemia mielóide, mieloma, câncer bucal, câncer do ovário, câncer do pulmão de células não pequenas, leucemia linfocítica crônica, mieloma, câncer da próstata, câncer do pulmão de pequenas células, ou câncer do baço em um paciente, o referido método compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de Fórmula (I).

Outra modalidade se refere a um método de tratamento do câncer de bexiga, cân-

cer cerebral, câncer de mama, câncer de medula óssea, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, câncer colorretal, câncer esofageal, carcinoma hepatocelular, leucemia linfoblástica, linforma folicular, malignidades linfóides de origem nas células T ou células B, melanoma, leucemia mielóide, mieloma, câncer bucal, câncer do ovário, câncer do pulmão de células não pequenas, leucemia linfocítica crônica, mieloma, câncer da próstata, câncer do pulmão de pequenas células, ou câncer do baço em um paciente, o referido método compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de Fórmula (I), e a quantidade terapeuticamente eficaz de um agente terapêutico adicional ou mais do que um agente terapêutico adicional.

Descrição detalhada da invenção

Porções variáveis aqui são representadas por identificadores (letras maiúsculas com sobrescritos numérica e / ou alfabeticas) e podem ser especificamente encarnados.

Deve ser entendido que valências adequadas sapropriadas são mantidas por todas as combinações e porções dos mesmos, cujas porções monovalentes com mais de um átomo são desenhada da esquerda para a direita e são ligadas através de suas extremidades esquerdas, e cujas porções divalentes são também desenhadas da esquerda para direita.

Deve também ser entendido que uma modalidade específica de uma porção variável aqui pode ser a mesma ou diferente que outra modalidade específica tendo o mesmo identificador.

O termo "alquenila" como aqui usado significa uma cadeia de hidriocarboneto reta ou ramificada contendo de 2 a 10 átomos de carbono e contendo pelo menos um ligação dupla carbono-carbono.

O termo "C_x-C_y alquila" significa uma cadeia de hidrocarboneto reta ou ramificada contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono contendo x a y átomos de carbono. O termo "C_3-C_6 alquenila" significa um grupo alquenila contendo 3-6 átomos de carbono. Exemplos representativos de alquenila incluem, mas não são limitados a, buta-2,3-dienila, etenila, 2-propenila, 2-metil-2-propenila, 3-butenila, 4-pentenila, 5-hexenila, 2-heptenila, 2-metil-1-heptenila, e 3-decenila.

O termo "alquenileno" significa um grupo divalente derivado a partir de um hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada de 2 a 4 átomos de carbono e contém pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. O termo "C_x-C_y alquileno" significa um grupo divalente derivado a partir de uma cadeia de hidrocarboneto reta ou ramificada contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e contendo x a y átomos de carbono. Exemplos representativos de alquenileno incluem, mas não são limitados a, -CH=CH- e -CH_2CH=CH-.

O termo "alquila" como usado aqui, significa um hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada contendo de 1 a 10 átomos de carbono. O termo "C_X-C_y alquila" significa um hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada contendo x a y átomos de carbo-

no. Por exemplo, "C_1-C_6 alquila" significa hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada contendo 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos representativos de alquila incluem, mas não são limitados a, metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, sec-butila, iso-butila, terc-butila, n-pentila, isopentila, neopentila, n-hexila, 3-metilhexila, 2,2-dimetilpentila, 2,3-dimetilpentila, n-heptila, n-octila, n-nonila, e n-decil.

O termo "alquileno" significa um grupo divalente derivado a partir de um hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, por exemplo, de 1 a 4 átomos de carbono. O termo "C_X-C_y alquileno" significa um grupo divalente derivado a partir de hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada contendo x a y átomos de carbono. Por exemplo "C_2-C_6 alquileno" significa hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada contendo 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos representativos de alquileno incluem, mas não são limitados a, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, e -$CH_2CH(CH_3)CH_2$-.

O termo "alquinila" como usado aqui, significa um grupo hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo de 2 a 10 átomos de carbono e contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. O termo "C_x-C_y alquinila" significa um grupo hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo de x a y átomos de carbono. Por exemplo, "C_3-C_6 alquinila" significa um grupo hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo de 3 a 6 átomos de carbono e contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Exemplos representativos de alquinila incluem, mas não são limitados a, acetilenila, 1-propinila, 2-propinila, 3-butinila, 2-pentinila, e 1-butinila.

O termo "alquinileno", como usado aqui, significa um radical divalente derivado a partir de um grupo hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo de 2 a 10 átomos de carbono e contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono.

O termo "arila" como usado aqui, significa fenila.

O termo "porção cíclica", como usado aqui, significa bezeno, fenila, fenileno, cicloalcano, cicloalquila, cicloalquileno, cicloalqueno, cicloalquenila, cicloalquenileno, cicloalquino, cicloalquinila, cicloalquinileno, heteroareno, heteroarila, heterocicloalcano, heterocicloalquila, heterocicloalqueno, heterocicloalquenila e espiroalquila.

O termo "cicloalquileno" ou cicloalquila" ou "cicloalcano" como usado aqui, significa um sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico ou em ponte. A cicloalquila monicíclica é um sistema de anel carbocíclico contendo três a dez átomos de carbono, zero heteroátomos e zero ligações duplas. Exemplos de sistemas de anel monocíclico incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, e ciclooctila. O anel monocíclico pode conter uma ou duas pontes de alquileno, cada uma consistindo em um, dois, ou três átomos de carbono, cada um ligando dois átomos de carbono não adjacentes ao sistema de anel. Exemplos representativos de tais sistemas de anel de cicloquila em ponte incluem, mas não

são limitados a, biciclo[3,1,1]heptano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2.2]octano, biciclo[3,2,1]octano, biciclo[3,2,2]nonano, biciclo[3,3,1]nonano, biciclo[4,2,1]nonano, triciclo[3,3,1,$0^{3,7}$]nonano (octahidro-2,5-metanopentaleno ou noradamantano), e triciclo[3,3,1,$1^{3,7}$]decano(adamantano). A cicloalquila monocíclica e em ponte pode ser ligada a porção molecular principal através de qualquer átomo substituível contido dentro do sistema de anel.

O termo "cicloalquenileno", ou "cicloalquenila" ou "cicloalqueno" como usado aqui, significa um sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico ou em ponte. A cicloalquenila monocíclica tem quatro a dez átomos de carbono e zero heteroátomos. Os sistemas de anel de quarto membros tem uma ligação dupla, os sistemas de anel de cinco a seis membros têm uma ou duas ligações duplas, os sistemas de anel de sete ou oito membros têm one, dois, ou três ligações duplas, e os sitemas de anel de nove ou dez membros têm uma, duas, três, ou quatro ligações duplas. Exemplos representativos de grupos cicloalquenila monocíclica incluem, mas não são limitados a, ciclobutenila, ciclopentenila, ciclohexenila, cicloheptenila, e ciclooctenila. O anel de cicloalquenila monocíclica pode conter uma ou duas pontes de alquileno, cada uma consistindo em um, dois, ou três átomos de carbono, cada uma ligando dois átomos de carbono não adjacentes ao sistema de anel. Exemplos representativos dos grupos cicloalquenila em ponte incluem, mas não são limitados a, biciclo[2,2,1]hept-2-eno, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronafthalenila, e 1,6-diidro-pentaleno. A cicloalquenila monocíclica e em ponte pode ser ligada a porção molecular principal através de qualquer átomo substituível contido dentro dos sistemas de anel.

O termo "cicloalquino", ou "cicloalquinila", ou "cicloalquinileno", como usado aqui, significa um sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico ou em ponte. A cicloalquinila monocíclica tem oito ou mais átomos de carbono, zero heteroátomos, e uma ou mais ligações triplas. O anel de cicloalquinila monocíclica pode conter uma ou duas ponte de alquileno, cada uma consistindo em um, dois, ou três átomos de carbono, cada uma ligando dois átomos de carbono não adjacentes ao sistema de anel. A cicloalquinila monocíclica ou em ponte pode ser ligada a porção molecular principal através de qualquer átomo substituível contido dentro dos sistemas de anel.

O termo "heteroareno", ou "heteroarila", ou "heteroarileno", como usado aqui, significa um anel aromático de cinco a seis membros tendo pelo menos um átomo de carbono e um ou mais dentre um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre independentemente selecionados. Os heteroarenos desta invenção são ligados através de quaisquer átomos adjacentes no anel, desde que valências apropriadas sejam mantidas. Exemplos representativos de heteroarila incluem, mas não são limitados a, furanila (incluindo, mas não limitados aos mesmos, furan-2-ila), imidazolila (incluindo, mas não limitados aos mesmos, 1H-imidazol-1-ila), isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, 1,3-oxazolila, piridinila (e.g. piridin-4-ila, piridin-2-ila,

piridin-3-ila), piridazinila, pirimidinila, pirazinila, pirazolila, pirrolila, tetrazolila, tiadiazolila, 1,3-tiazolila, tienila (incluindo, mas não limitados aos mesmos, tien-2-ila, tien-3-ila), triazolila, e triazinila.

O termo "heterocicloalcano", ou "heterocicloalquila", ou "heterocicloalquileno", como usado aqui, significa anel de três, quatro, cinco, seis, sete, ou oito membros monocíclicos ou em ponte contendo pelo menos um heteroátomo independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em O, N, e S e zero ligações duplas. O heterocicloalcano monocíclico e em ponte é ligado à porção molecular principal através de qualquer átomo de carbono substituível ou qualquer átomo de nitrogênio substituível contido dentro dos aneis. Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre nos aneis de heterociclos podem opcionalmente ser oxidizados e os átomos de nitrogênio podem opcionalmente ser quaternizados. Exemplos representativos de grupos heterocicloalcano incluem, mas não são limitados a, 8-azabiciclo[3,2,1]octano, 3-azabiciclo[3,2,2]nonano, morfolinila, tetrahidropiranila, pirrolidinila, piperidinila, dioxolanila, tetrahidrofuranoila, tiomorfolinila, 1,4-dioxanila, tetrahidrotienila, tetrahidrotiopiranila, oxetanila, piperazinila, imidazolidinila, azetidina, azepanila, aziridinila, diazepanila, ditiolanila, ditianila, isoxazolidinila, isotiazolidinila, oxadiazolidinila, oxazolidinila, pirazolidinila, tetrahidrotienila, tiadiazolidinila, tiazolidinila, tiomorfolinila, tritianila, e tritianila.

O termo "heterocicloalqueno", ou "heterocicloalquenila", ou "heterocicloalquenileno", como usado aqui, significa anel de três, quatro, cinco, seis, sete, ou oito membros monocíclicos ou em ponte contendo pelo menos um heteroátomo independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em O, N, e S e uma ou mais ligações duplas. O heterocicloalqueno monocíclico oui em ponte é ligados à porção molecular principal através de qualquer átomo de carbono substituível ou qualquer átomo de nitrogênio substituível contido dentro dos aneis. Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre nos aneis de heterociclos podem opcionalmente ser oxidizados e os átomos de nitrogênio podem opcionalmente ser quaternizados. Exemplos representativos de grupos heterocicloalqueno incluem, mas não são limitados a, 1,4,5,6-tetrahidropiridazinila, 1,2,3,6-tetrahidropiridinila, diidropiranila, imidazolinila, isotiazolinila, oxadiazolinila, isoxazolinila, oxazolinila, piranila, pirazolinila, pirrolinila, tiadiazolinila, tiazolinila, e tiopiranila.

O termo "fenileno", como usado aqui, significa um radical divalente formado pela remoção de um átomo de hidrogênio da fenila.

O termo "espiroalquila", como usado aqui, significa alquileno, ambas as extremidades dos quais são ligafas ao mesmo átomo de carbono e é exemplificado por C_2-espiroalquila, C_3-espiroalquila, C_4-espiroalquila, C_5-espiroalquila, C_6-espiroalquila, C_7-espiroalquila, C_8-espiroalquila, C_9-espiroalquila e similares.

O termo "espiroheteroalquila", como usado aqui, significa espiroalquila tendo uma ou duas porções CH_2 substituiídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH in-

dependentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N.

O termo "espiroheteroalquenila", como usado aqui, significa espiroalquenila tendo uma ou duas porções CH_2 substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N e também significa espiroalquenila tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH substituídas com N.

O termo, "espirociclo", como usado aqui, significa dois substitutos no mesmo átomo de carbono, que, junto com the átomo de carbono ao qual eles são ligados, formam um anel cicloalcano, heterocicloalcano, cicloalqueno, ou heterocicloalqueno.

O termo "C_2-C_5-espiroalquila", como usado aqui, significa C_2-espiroalquila, C_3-espiroalquila, C_4-espiroalquila, e C_5-espiroalquila.

O termo "C_2-espiroalquila", como usado aqui, significa et-1,2-ileno, ambas as extremidades dos quais substituem o átomos de hidrogênio da mesma porção CH_2.

O termo "C_3-espiroalquila", como usado aqui, significa prop-1,3-ileno, ambas as extremidades dos quais substituem átomos de hidrogênio da mesma porção CH_2.

O termo "C_4-espiroalquila", como usado aqui, significa but-1,4-ileno, ambas as extremidades dos quais substituem átomos de hidrogênio da mesma porção CH_2.

O termo "C_5-espiroalquila", como usado aqui, significa pent-1,5-ileno, ambas as extremidades dos quais substituem átomos de hidrogênio da mesma porção CH_2.

O termo "C_6-espiroalquila", como usado aqui, significa hex-1,6-ileno, ambas as extremidades dos quais substituem átomos de hidrogênio da mesma porção CH_2.

O termo "grupo de proteção de NH", como usado aqui, significa tricloroetoxicarbonila, tribromoetoxicarbonila, benziloxicarbonila, para-nitrobenzilcarbonila, orto-bromobenziloxicarbonila, cloroacetila, dicloroacetila, tricloroacetila, trifluoroacetila, fenilacetila, formila, acetila, benzoila, terc-amiloxicarbonila, terc-butoxicarbonila, para-metoxibenziloxicarbonila, 3,4-dimetoxibenzil-oxicarbonila, 4-(fenilazo)benziloxicarbonila, 2-furfuril-oxicarbonila, difenilmetoxicarbonila, 1,1-dimetilpropóxi-carbonila, isopropoxicarbonila, fthaloila, succinila, alanila, leucila, 1-adamantiloxicarbonila, 8-quinoliloxicarbonila, benzila, difenilmetila, trifenilmetila, 2-nitrofeniltio, metanossulfonila, para-toluenossulfonila, N,N-dimetilaminometileno , benzilideno, 2-hidroxibenzilideno, 2-hidróxi-5-clorobenzilideno, 2-hidróxi-1-naftil-metileno , 3-hidróxi-4-piridilmetileno , ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxiciclo-hexilideno, difenilfosforila, dibenzilfosforila, 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-ilmetila, trimetilsilila, trietilsilila, e trifenilsilil.

O termo "grupo de proteção de C(O)OH", como usado aqui, significa metila, etila,

n-propila, isopropila, 1,1-dimetilpropila, n-butila, terc-butila, fenila, naftila, benzila, difenilmetila, trifenilmetila, para-nitrobenzila, para-metoxibenzila, bis(para-metoxifenil)metila, acetilmetila, benzoilmetila, para-nitrobenzoilmetila, para-bromobenzoilmetila, para-metanossulfonilbenzoilmetila, 2-tetrahidropiranila 2-tetrahidrofuranoila, 2,2,2-tricloro-etila, 2-(trimetilsilil)etila, acetoximetila, propioniloximetila, pivaloiloximetila, ftalimidometila, succinimidometila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, metoximetila, metoxietoximetila, 2-(trimetilsilil)etoximetila, benzilóximetila, metiltiometila, 2-metiltioetila, feniltiometila, 1,1-dimetil-2-propenila, 3-metil-3-butenila, alila, trimetilsilila, trietilsilila, triisopropilsilila, dietilisopropilsilila, terc-butildimetilsilila, terc-butildifenilsilila, difenilmetilsilila, e terc-butilmetoxifenilsilil.

O termo "grupo de proteção de OH ou SH", como usado aqui, significa benziloxicarbonila, 4-nitrobenziloxicarbonila, 4-bromobenziloxicarbonila, 4-metoxibenziloxicarbonila, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonila, metoxicarbonila, etoxicarbonila, terc-butoxicarbonila, 1,1-dimetilpropoxicarbonila, isopropoxicarbonila, isobutiloxicarbonila, difenilmetoxicarbonila, 2,2,2-tricloroetoxicarbonila, 2,2,2-tribromoetoxicarbonila, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonila, 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonila, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonila, 2-furfuriloxicarbonila, 1-adamantiloxicarbonila, viniloxicarbonila, aliloxicarbonila, S-benziltiocarbonila, 4-etóxi-1-naftilóxicarbonila, 8-quinoliloxicarbonila, acetila, formila, cloroacetila, dicloroacetila, tricloroacetila, trifluoroacetila, metóxiacetila, fenoxiacetila, pivaloila, benzoila, metila, terc-butila, 2,2,2-tricloroetila, 2-trimetilsililetila, 1,1-dimetil-2-propenila, 3-metil-3-butenila, alila, benzila (fenilmetila), para-metoxibenzila, 3,4-dimetoxibenzila, difenilmetila, trifenilmetila, tetrahidrofurila, tetrahidropiranila, tetrahidrotiopiranila, metoximetila, metiltiometila, benzilóximetila, 2-metoxietoximetila, 2,2,2-tricloro-etoximetila, 2-(trimetilsilil)etoximetila, 1-etoxietila, metanossulfonila, para-toluenossulfonila, trimetilsilila, trietilsilila, triisopropilsilila, dietilisopropilsilila, terc-butildimetilsilila, terc-butildifenilsilila, difenilmetilsilila, e terc-butilmetoxifenilsilila.

Compostos

Isômeros geométricos podem existir nos presentes compostos. Os compostos desta invenção podem conter ligações carbono-carbono duplas ou ligações duplas carbono-nitrogênio na configuração E ou Z, em que o termo «E» representa substitutos de ordem superior, em lados opostos da ligação dupla carbono-carbono ou carbono-nitrogênio e o termo "Z" representa substitutos de ordem superior do mesmo lado da ligação dupla carbono-carbono ou carbono-nitrogênio, tal como determinado pelas regras de prioridade Cahn Ingold-Prelog. Os compostos da presente invenção também podem existir como uma mistura de isômeross "E" e "Z". Os substitutos em torno de uma cicloalquila ou heterocicloalquila são designados como sendo de configuração cis ou trans. Além disso, a invenção contempla os vários isômeros e suas misturas resultantes da eliminação dos substitutos em torno de um sistema de anel de adamantano. Dois substitutos em torno de um único anel dentro

de um sistema de anel de adamantano são designados como sendo de configuração relativa Z ou E. Para exemplos, ver C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2758-2760 and E. L. Eliel, and S.H. Wilen. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds.* New York, NY: John Wiley & Sons, Inc.

Os compostos da presente invenção contêm átomos de carbono assimetricamente substituídos na configuração R ou S, em que os termos "R" e "S" são como definidos pelas Recomendações de IUPAC 1974 para Seção E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Compostos que possuem átomos de carbono assimetricamente substituídos com quantidades iguais de configurações R e S são racêmicos a esses átomos de carbono. Átomos com um excesso de uma configuração em relação à outra são atribuídos a presente configuração em maior quantidade, de preferência um excesso de cerca de 85% -90%, mais preferivelmente um excesso de cerca de 95% a 99%, e ainda mais preferencialmente um maior excesso de cerca de 99%. Assim, a presente invenção inclui as misturas racêmicas, estereoisômeros relativos e absolutos, e misturas de estereoisômeross relativos e absolutos.

Os compostos desta invenção contendo porções NH, C (O) OH, OH ou SH podem ter ligados a estas porções de formação de pró-droga. As porções de formação de pró-droga são removidas por processos metabólicos e liberam os compostos tendo a hidroxila livre, amino ou ácido carboxílico in vivo. Pró-drogas são úteis para ajustar tais propriedades farmacocinéticas dos compostos como a solubilidade e/ou hidrofobicidade, a absorção no trato gastrointestinal, a biodisponibilidade, a penetração do tecido, e taxa de depuração.

Isótopo Enriquecido ou Compostos Rotulados

Os compostos da invenção podem existir em forma marcada com isótopos ou enriquecida que contém um ou mais átomos que têm uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa mais abundantemente encontrado na natureza. Isótopos podem ser isótopos radioativos ou não radioativos. Isótopos de átomos, tais como hidrogênio, fósforo, carbono, enxofre, flúor, iodo, e cloro incluem, mas não estão limitados a, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, e ^{125}I. Os compostos que contêm outros isótopos destes e/ou outros átomos estão dentro do escopo da presente invenção.

Em uma outra modalidade, os compostos marcados com isótopos contêm isótopos deutério (^{2}H), trítio (^{3}H), ou ^{14}C. Compostos marcados com isótopos desta invenção podem ser preparados pelos métodos gerais bem conhecidos das pessoas com conhecimentos comuns na técnica. Tais compostos marcados com isótopos podem ser convenientemente preparados realizando os procedimentos descritos nos Exemplos aqui descritos e Esquemas substituindo um reagente marcado com isótopo prontamente disponível por um reagente não marcado. Em alguns casos, os compostos podem ser tratados com reagentes marcados com isótopos para trocar um átomo normal pelo seu isótopo, por exemplo, hidro-

gênio por deutério pode ser trocado por ação de um ácido deutérico tal como D_2SO_4/D_2O. Além do acima referido, os procedimentos relevantes e intermediários são divulgados, por exemplo, em Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J *et al., J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); Publicações PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; Patentes US Nos. 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; e Publicações de Pedido de Patente US Nos. 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; e 20090082471, os métodos são aqui incorporados por referência.

Os compostos marcados com isótopos da invenção podem ser utilizados como padrões para determinar a eficácia de inibidores Bcl-2 em ensaios de ligação. Os compostos que contêm isótopos têm sido utilizados na investigação farmacêutica para investigar o destino metabólico in vivo dos compostos por meio de avaliação do mecanismo de ação e via metabólica do composto de origem marcado com nonisótopo (Blake et al., J. Pharm. Sei. 64, 3 , 367-391 (1975)). Tais estudos metabólicos são importantes no projeto de drogas terapêuticas seguras, eficazes, quer devido ao fato de o composto ativo in vivo administrado ao paciente ou devido ao fato de os metabolitos produzidos a partir do composto mãe provarem ser tóxicos ou cancerígenos (Foster et al., Advances in Drug Research Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al., J. *Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999).

Além disso, isótopo não rádio ativo contendo drogas, tais como drogas deuteradas chamadas "drogas pesadas", podem ser utilizados para o tratamento de doenças e condições relacionadas com a atividade de Bcl-2. O aumento da quantidade de um isótopo presente em um composto acima da sua abundância natural é chamado de enriquecimento. Exemplos da quantidade de enriquecimento incluem de cerca de 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50 , 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, a cerca de 100% em mol. A substituição de até cerca de 15% do átomo normal por um isótopo pesado foi efetuada e mantida durante um período de dias a semanas em mamíferos, incluindo roedores e cães, com o mínimo de efeitos adversos observados (Czajka D M and Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84: 770; Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci 1960 84: 736; Czakja D M et al., Am. J. Physiol. 1961 201: 357). Reposição aguda de tão alto quanto 15% -23% em fluidos humanos com deutério não foi encontrada como causando toxicidade (Blagojevic N et al. in "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp.125-134; Diabetes Metab. 23: 251 (1997)).

Rotulagem com isótopo estável de uma droga pode alterar as suas propriedades físico-químicas, tais como pKa e solubilidade lipídica. Estes efeitos e alterações podem afetar

a resposta farmacodinâmica da molécula de droga se a substituição isotópica afetar uma região envolvida em uma interação ligando-receptor. Embora algumas das propriedades físicas de uma molécula estável marcada com isótopos sejam diferentes daquelas de uma não marcada, as propriedades químicas e biológicas são as mesmas, com uma exceção importante: por causa do aumento da massa do isótopo pesado, qualquer ligação envolvendo o isótopo pesado e outro átomo será mais forte do que o mesmo tipo de ligação entre o isótopo leve e aquele átomo. Assim, a incorporação de um isótopo em um sítio de metabolismo ou transformação enzimática retardará as reações potencialmente alterando o perfil farmacocinético ou eficácia em relação ao composto não isotópico.

Amidas, Ésteres e Pró-drogas

Pró-drogas são derivadas de uma droga ativa projetada para aliviar algumas propriedades físicas ou biológicas indesejáveis, identificadas. As propriedades físicas são geralmente solubilidade (muito ou solubilidade lipídica ou aquosa insuficiente) ou a estabilidade relacionada, enquanto propriedades biológicas problemáticas incluem o metabolismo demasiado rápido ou biodisponibilidade fraca que por si só pode estar relacionada com uma propriedade físico-química.

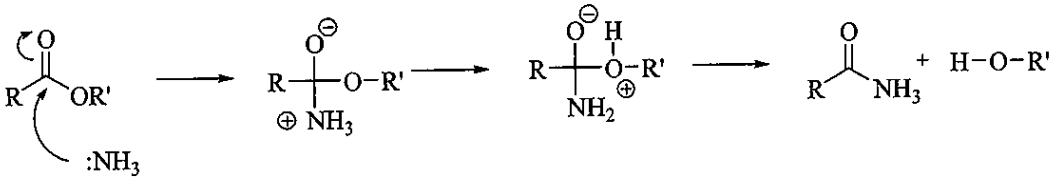
Pró-drogas são geralmente preparadas por: a) formação de éster, hemiésteres, ésteres de carbonato, ésteres de nitrato, amidas, ácidos hidroxâmicos, carbamatos, iminas, bases de Mannich, fosfatos, ésteres de fosfato, e enaminas da droga ativa, b) funcionalização da droga com azo, glicosídeo, peptídeo, e os grupos funcionais de éter, c) utilização de aminais, hemiaminais, polímeros, sais, complexos, fosforamidas, acetais, hemiacetais, e formas cetais da droga. Por exemplo, ver Andrejus Korolkovas`s, "Essentials of Medicinal Chemistry", John Wiley-Interscience Publications, John Wiley and Sons, New York (1988), pp. 97-118, que é incorporado na sua totalidade por referência.

Ésteres podem ser preparados a partir de substratos de fórmula (I) contendo ou um grupo hidroxila ou um grupo carbóxi por métodos gerais conhecidos pelos versados na técnica. As reações típicas destes compostos são substituições substituindo um dos heteroátomos por outro átomo, por exemplo:

Esquema 1

Amidas podem ser preparadas a partir de substratos da Fórmula (I) contendo ou um grupo amino ou um grupo carbóxi em uma maneira similar. Ésteres podem também reagir com aminas ou amônia para formar amidas.

Equema 2



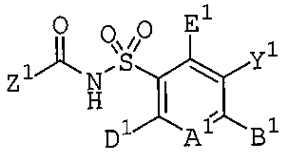
Outra forma de preparer amidas a partir dos compostos da Fórmula (I) é aquecer ácidos carboxílicos e aminas juntos.

Equema 3

Nos Equemas 2 e 3 acima, R e R' são independentemente substratos de Fórmula (I), alquila ou hidrogânio.

Grupos adequados para A^1, B^1, D^1, E^1, Y^1, e Z^1 nos compostos da Fórmula (I) são independentemente selecionados. As modalidades descritas da presente invenção podem ser combinadas. Tal combinação é contemplada e está dentro do escopo da presente invenção. Por exemplo, é contemplado que modalidades para qualquer de A^1, B^1, D^1, E^1, Y^1, e Z^1 podem ser combinadas com modalidades definidas por qualquer outro de A^1, B^1, D^1, E^1, Y^1, e Z^1.

Uma modalidade desta invenção, portanto, se refere a compostos ou sais terapeuticamente aceitáveis, pró-drogas ou sais de pró-drogas dos mesmos, que são úteis como inibidores seletivos de uma ou mais de um membro da família da proteína antiapoptótica, os compostos tendo a Fórmula (I)



(I),

em que

A^1 é N ou $C(A^2)$;

um ou dois ou três ou cada um de A^2, B^1, D^1 e E^1 R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados; e

Y^1 é H, CN, NO_2, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, R^{17}, OR^{17}, $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17}, NH_2, NHR^{17}, $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ ou $NHSO_2R^{17}$;

ou

B^1 e Y^1, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, são imidazol ou triazol; e

um ou dois ou cada um de A^2, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NHC(O)NHR^1$, $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados;

R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5;

R^{1A} é C_1-C_6-alquila, C_3-C_6-alquenila ou C_3-C_6-alquinila;

R^2 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{2A}; R^{2A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^3 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com bezeno, heteroareno ou R^{3A}; R^{3A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^4 é cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila ou heterocicloalquenila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{4A}; R^{4A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^5 é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^6, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7, OR^7, SR^7, $S(O)R^7$, SO_2R^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2, SO_2NHR^7, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH2, CF3, CF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^6 é C_2-C_5-espiroalquila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com OH, (O), N_3, CN, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br, I, NH_2, $NH(CH_3)$ ou $N(CH_3)_2$;

R^{6A} e R^{6B} são alquila independentemente selecionados ou, junto com o N ao qual eles são ligados, R^{6C};

R^{6C} é aziridin-1-ila, azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila ou piperidin-1-ila, cada um tendo uma porção CH_2 não-substituída ou substituída com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH;

R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11};

R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{8A};

R^{8A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^9 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{9A}; R^{9A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{10A}; R^{10A}

é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{11} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{12}, OR^{12}, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{12} é R^{13}, R^{14}, R^{15} ou R^{16};

R^{13} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{13A}; R^{13A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{14} é heteroarila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{14A}; R^{14A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{15} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{15A}; R^{15A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{16} é alquila, alquenila ou alquinila;

R^{17} é R^{18}, R^{19}, R^{20} ou R^{21};

R^{18} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{18A}; R^{18A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{19} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{19A}; R^{19A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{20} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{20A}; R^{20A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{21} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{22}, OR^{22}, NHR^{22}, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{22} é R^{23}, R^{24} ou R^{25};

R^{23} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{23A}; R^{23A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{24} é heteroareno que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{24A}; R^{24A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{25} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{25A}; R^{25A}

é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

Z^1 é R^{26} ou R^{27}, cada um dos quais é substituído com R^{28}, R^{29} ou R^{30}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, CH_2R^{37}, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37}, NHR^{37} ou $N(R^{32})R^{37}$;

R^{26} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno ou heteroareno;

R^{27} é heteroareno que é não-fundido ou fundido com areno ou heteroareno;

R^{28} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{28A}; R^{28A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno

R^{29} é heteroarila ou R^{29A}; R^{29A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{30} é cicloalquila ou cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{30A}; R^{30A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{31} e R^{31A} são independentemente F, Cl, Br ou alquila ou são tomados em conjunto e são C_2-C_5-espiroalquila;

R^{32} é R^{33}, $C(O)R^{33}$ ou $C(O)OR^{33}$;

R^{33} é R^{34} ou R^{35};

R^{34} é fenila que é não-fundido ou fundido com arila, heteroarila ou R^{34A}; R^{34A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{35} é alquila que é não-substituído ou substituído com R^{36};

R^{36} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{36A}; R^{36A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{37} é R^{38}, R^{39} ou R^{40}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, R^{41}, OR^{41}, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41}, $S(O)R^{41}$ ou SO_2R^{41};

R^{38} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{38A}; R^{38A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{39} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{39A}; R^{39A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{40} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_8-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{40A}; R^{40A} cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{41} é R^{42}, R^{43}, R^{44} ou R^{45};

R^{42} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{42A}; R^{42A} é

cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{43} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{43A}; R^{43A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{44} é C_3-C_9-cicloalquila ou C_4-C_7-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{44A}; R^{44A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{45} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois substitutos R^{46}, OR^{46}, NHR^{46}, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{46} é R^{47}, R^{48} ou R^{49};

R^{47} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{47A}; R^{47A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{48} é heteroarila ou R^{48A}; R^{48A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{49} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{49A}; R^{49A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

em que as porções representadas por R^{26} e R^{27} são adicionalmente substituídas por um ou dois ou três de R^{50A}, OR^{50A}, SR^{50A}, $S(O)R^{50A}$, SO_2R^{50A} ou NHR^{50A} independentemente selecionados,

R^{50A} é R^{51A}, R^{52A}, R^{53A} ou R^{54A};

R^{51A} é fenila que é não-fundido ou fundido com bezeno, heteroareno ou R^{51AA},

em que R^{51AA} é cicloalcano, cicloalqueno ou heterocicloalcano heterocicloalqueno,

R^{52A} é heteroarila;

R^{53A} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila; cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{53AA};

em que R^{53AA} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{54A} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{55AA}, OR^{55AA}, SR^{55AA}, $S(O)R^{55AA}$, SO_2R^{55AA}, NHR^{55AA}, $N(R^{55AA})_2$, $C(O)R^{55AA}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55AA}$, $NHC(O)R^{55AA}$, $NHSO_2R^{55AA}$,

$NHC(O)OR^{55AA}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55AA}, $SO_2N(R^{55AA})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55AA}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{55AA} é alquila, alquenila, alquinila, fenila ou heteroarila, ou R^{56A};

R^{56A} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N;

em que porções representadas por R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A}, R^9, R^{10}, R^{10A}, R^{13}, R^{13A}, R^{14}, R^{14A}, R^{15}, R^{15A}, R^{18}, R^{18A}, R^{19}, R^{19A}, R^{20}, R^{20A}, R^{23}, R^{23A}, R^{24}, R^{24A}, R^{25}, R^{25A}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{28A}, R^{29}, R^{29A}, R^{30}, R^{30A}, R^{34}, R^{34A}, R^{36}, R^{36A}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40}, R^{40A}, R^{42}, R^{42A}, R^{43}, R^{43A}, R^{44}, R^{44A}, R^{47}, R^{47A}, R^{48}, R^{48A}, R^{49}, e R^{49A} são independentemente não-substituídas, adicionalmente não-substituídas, substituídas ou adicionalmente substituídas com um ou dois ou três ou quatro ou cinco substitutos R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50}, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2, NHR^{50}, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{50} é R^{51}, R^{52}, R^{53} ou R^{54};

R^{51} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{51B}; R^{51B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{52} é heteroarila;

R^{53} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{53B};

em que R^{53B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{54} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55}, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{55} é alquila, alquenila, alquinila, fenila, heteroarila ou R^{56}; e

em que os alquila, alquenila, alquinila são não-substituídos ou substituídos com OCH_3; e

R^{56} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2

não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N.

(O-indois)

Outra modalidade desta invenção se refere a compostos de Fórmula (I), em que

A^1 é N ou $C(A^2)$;

um ou dois ou três ou cada um de A^2, B^1, D^1 e E^1 R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados; e

Y^1 é H, CN, NO_2, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, R^{17}, OR^{17}, $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17}, NH_2, NHR^{17}, $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ ou $NHSO_2R^{17}$;

ou

B^1 e Y^1, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, são imidazol ou triazol; e

um ou dois ou cada um de A^2, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NHC(O)NHR^1$, $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados;

R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5;

R^{1A} é C_1-C_6-alquila, C_3-C_6-alquenila ou C_3-C_6-alquinila;

R^2 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{2A}; R^{2A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^3 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com bezeno, heteroareno ou R^{3A}; R^{3A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^4 é cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila ou heterocicloalquenila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{4A}; R^{4A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^5 é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^6, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7, OR^7, SR^7, $S(O)R^7$, SO_2R^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2, SO_2NHR^7, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH2, CF3, CF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^6 é C_2-C_5-espiroalquila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com

OH, (O), N_3, CN, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br, I, NH_2, $NH(CH_3)$ ou $N(CH_3)_2$;

R^{6A} e R^{6B} são alquila independentemente selecionados ou, junto com o N ao qual eles são ligados, R^{6C};

R^{6C} é aziridin-1-ila, azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila ou piperidin-1-ila, cada um tendo uma porção CH_2 não-substituída ou substituída com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH;

R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11};

R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{8A};

R^{8A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^9 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{9A}; R^{9A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{10A}; R^{10A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{11} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{12}, OR^{12}, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{12} é R^{13}, R^{14}, R^{15} ou R^{16};

R^{13} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{13A}; R^{13A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{14} é heteroarila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{14A}; R^{14A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{15} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{15A}; R^{15A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{16} é alquila, alquenila ou alquinila;

R^{17} é R^{18}, R^{19}, R^{20} ou R^{21};

R^{18} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{18A}; R^{18A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{19} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{19A}; R^{19A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{20} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas

com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{20A}; R^{20A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{21} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{22}, OR^{22}, NHR^{22}, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{22} é R^{23}, R^{24} ou R^{25};

R^{23} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{23A}; R^{23A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{24} é heteroareno que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{24A}; R^{24A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{25} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{25A}; R^{25A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

Z^1 é R^{26} ou R^{27}, cada um dos quais é substituído com R^{28}, R^{29} ou R^{30}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, CH_2R^{37}, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37}, NHR^{37} ou $N(R^{32})R^{37}$;

R^{26} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno ou heteroareno;

R^{27} é heteroareno que é não-fundido ou fundido com areno ou heteroareno;

R^{28} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{28A}; R^{28A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno

R^{29} é heteroarila ou R^{29A}; R^{29A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{30} é cicloalquila ou cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{30A}; R^{30A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{31} e R^{31A} são independentemente F, Cl, Br ou alquila ou são tomados em conjunto e são C_2-C_5-espiroalquila;

R^{32} é R^{33}, $C(O)R^{33}$ ou $C(O)OR^{33}$;

R^{33} é R^{34} ou R^{35};

R^{34} é fenila que é não-fundido ou fundido com arila, heteroarila ou R^{34A}; R^{34A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{35} é alquila que é não-substituído ou substituído com R^{36};

R^{36} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{36A}; R^{36A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{37} é R^{38}, R^{39} ou R^{40}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, R^{41}, OR^{41}, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41}, $S(O)R^{41}$ ou SO_2R^{41};

R^{38} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{38A}; R^{38A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{39} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{39A}; R^{39A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{40} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_8-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{40A}; R^{40A} cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{41} é R^{42}, R^{43}, R^{44} ou R^{45};

R^{42} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{42A}; R^{42A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{43} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{43A}; R^{43A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{44} é C_3-C_9-cicloalquila ou C_4-C_7-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{44A}; R^{44A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{45} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois substitutos R^{46}, OR^{46}, NHR^{46}, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{46} é R^{47}, R^{48} ou R^{49};

R^{47} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{47A}; R^{47A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{48} é heteroarila ou R^{48A}; R^{48A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{49} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{49A}; R^{49A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

em que as porções representadas por R^{26} e R^{27} são adicionalmente substituídas com OR^{50A};

R^{50A} é R^{51A};

R^{51A} é fenila a qual é fundida com heteroareno;

em que porções representadas por R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A}, R^9, R^{10}, R^{10A}, R^{13}, R^{13A}, R^{14}, R^{14A}, R^{15}, R^{15A}, R^{18}, R^{18A}, R^{19}, R^{19A}, R^{20}, R^{20A}, R^{23}, R^{23A}, R^{24}, R^{24A}, R^{25}, R^{25A}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{28A}, R^{29}, R^{29A}, R^{30}, R^{30A}, R^{34}, R^{34A}, R^{36}, R^{36A}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40}, R^{40A}, R^{42}, R^{42A}, R^{43}, R^{43A}, R^{44}, R^{44A}, R^{47}, R^{47A}, R^{48}, R^{48A}, R^{49}, e R^{49A} são independentemente não-substituídas, adicionalmente não-substituídas, substituídas ou adicionalmente substituídas com um ou dois ou três ou quatro ou cinco substitutos R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50}, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2, NHR^{50}, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{50} é R^{51}, R^{52}, R^{53} ou R^{54};

R^{51} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{51B}; R^{51B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{52} é heteroarila;

R^{53} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{53B};

em que R^{53B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{54} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55}, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{55} é alquila, alquenila, alquinila, fenila, heteroarila ou R^{56}; e

em que os alquila, alquenila, alquinila são não-substituídos ou substituídos com OCH_3; e

R^{56} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N.

A^1 é N ou $C(A^2)$;

um ou dois ou três ou cada um de A^2, B^1, D^1 e E^1 R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados; e

Y^1 é H, CN, NO_2, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, R^{17}, OR^{17}, $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17}, NH_2, NHR^{17}, $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ ou $NHSO_2R^{17}$;

ou

B^1 e Y^1, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, são imidazol ou triazol; e

um ou dois ou cada um de A^2, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NHC(O)NHR^1$, $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados;

R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5;

R^{1A} é C_1-C_6-alquila, C_3-C_6-alquenila ou C_3-C_6-alquinila;

R^2 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{2A}; R^{2A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^3 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com bezeno, heteroareno ou R^{3A}; R^{3A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^4 é cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila ou heterocicloalquenila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{4A}; R^{4A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^5 é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^6, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7, OR^7, SR^7, $S(O)R^7$, SO_2R^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2, SO_2NHR^7, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH2, CF3, CF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^6 é C_2-C_5-espiroalquila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com OH, (O), N_3, CN, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br, I, NH_2, $NH(CH_3)$ ou $N(CH_3)_2$;

R^{6A} e R^{6B} são alquila independentemente selecionados ou, junto com o N ao qual eles são ligados, R^{6C};

R^{6C} é aziridin-1-ila, azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila ou piperidin-1-ila, cada um tendo uma porção CH_2 não-substituída ou substituída com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH;

R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11};

R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{8A};

R^{8A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^9 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{9A}; R^{9A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{10A}; R^{10A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{11} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{12}, OR^{12}, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{12} é R^{13}, R^{14}, R^{15} ou R^{16};

R^{13} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{13A}; R^{13A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{14} é heteroarila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{14A}; R^{14A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{15} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{15A}; R^{15A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{16} é alquila, alquenila ou alquinila;

R^{17} é R^{18}, R^{19}, R^{20} ou R^{21};

R^{18} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{18A}; R^{18A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{19} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{19A}; R^{19A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{20} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{20A}; R^{20A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{21} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{22}, OR^{22}, NHR^{22}, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{22} é R^{23}, R^{24} ou R^{25};

R^{23} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{23A}; R^{23A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{24} é heteroareno que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{24A}; R^{24A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{25} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{25A}; R^{25A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

Z^1 é R^{26} ou R^{27}, cada um dos quais é substituído com R^{28}, R^{29} ou R^{30}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, CH_2R^{37}, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37}, NHR^{37} ou $N(R^{32})R^{37}$;

R^{26} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno ou heteroareno;

R^{27} é heteroareno que é não-fundido ou fundido com areno ou heteroareno;

R^{28} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{28A}; R^{28A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{29} é heteroarila ou R^{29A}; R^{29A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{30} é cicloalquila ou cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{30A}; R^{30A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{31} e R^{31A} são independentemente F, Cl, Br ou alquila ou são tomados em conjunto e são C_2-C_5-espiroalquila;

R^{32} é R^{33}, $C(O)R^{33}$ ou $C(O)OR^{33}$;

R^{33} é R^{34} ou R^{35};

R^{34} é fenila que é não-fundido ou fundido com arila, heteroarila ou R^{34A}; R^{34A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{35} é alquila que é não-substituído ou substituído com R^{36};

R^{36} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{36A}; R^{36A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{37} é R^{38}, R^{39} ou R^{40}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, R^{41}, OR^{41}, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41}, $S(O)R^{41}$ ou SO_2R^{41};

R^{38} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{38A}; R^{38A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{39} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{39A}; R^{39A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{40} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_8-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{40A}; R^{40A} cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{41} é R^{42}, R^{43}, R^{44} ou R^{45};

R^{42} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{42A}; R^{42A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{43} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{43A}; R^{43A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{44} é C_3-C_9-cicloalquila ou C_4-C_7-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{44A}; R^{44A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{45} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois substitutos R^{46}, OR^{46}, NHR^{46}, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{46} é R^{47}, R^{48} ou R^{49};

R^{47} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{47A}; R^{47A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{48} é heteroarila ou R^{48A}; R^{48A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{49} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{49A}; R^{49A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

em que as porções representadas por R^{26} e R^{27} são adicionalmente substituídas por um ou dois ou três de R^{50A}, OR^{50A}, SR^{50A}, $S(O)R^{50A}$, SO_2R^{50A} ou NHR^{50A} independentemente selecionados;

R^{50A} é R^{51A}, R^{52A}, R^{53A} ou R^{54A};

R^{51A} é fenila que é não-fundido ou fundido com bezeno, heteroareno ou R^{51AA},

em que R^{51AA} é cicloalcano, cicloalqueno ou heterocicloalcano heterocicloalqueno,

R^{52A} é heteroarila;

R^{53A} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila; cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{53AA};

em que R^{53AA} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{54A} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{55AA}, OR^{55AA}, SR^{55AA}, $S(O)R^{55AA}$, SO_2R^{55AA}, NHR^{55AA}, $N(R^{55AA})_2$, $C(O)R^{55AA}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55AA}$, $NHC(O)R^{55AA}$, $NHSO_2R^{55AA}$, $NHC(O)OR^{55AA}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55AA}, $SO_2N(R^{55AA})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55AA}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{55AA} é alquila, alquenila, alquinila, fenila ou heteroarila, ou R^{56A};

R^{56A} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N;

em que porções representadas por R^2 R^3 R^4, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A} R^9, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{34}, R^{36}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{47}, R^{48}, e R^{49} são independentemente não-substituídas, adicionalmente não-substituídas, substituídas ou adicionalmente substituídas com um ou dois ou três ou quatro ou cinco substitutos R^{50AA}, R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50}, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2, NHR^{50}, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{50AA} é espirociclila;

R^{50} é R^{51}, R^{52}, R^{53} ou R^{54};

R^{51} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{51B}; R^{51B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{52} é heteroarila;

R^{53} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{53B};

em que R^{53B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{54} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substi-

tuído com um ou dois ou três substitutos R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55}, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF2CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{55} é alquila, alquenila, alquinila, fenila, heteroarila ou R^{56};

em que os alquila, alquenila, alquinila são não-substituídos ou substituídos com OCH_3; e

R^{56} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N.

(que foi preparado mais halo)

Em uma modalidade da Fórmula (I),

A^1 é N ou $C(A^2)$;

um ou dois ou três ou cada um de A^2, B^1, D^1 e E^1 são independentemente selecionados R^1, OR^1, SR^1, SO_2R^1, $NHC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, ou $C(O)NHR^1$, e os restantes são independentemente selecionados H, F, Cl, Br, ou I;

Y^1 é H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, $NHC(O)R^{17}$, ou $C(O)NH_2$;

R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5;

R^2 é fenila;

R^3 é heteroarila;

R^4 é cicloalquila, heterocicloalquila ou heterocicloalquenila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com R^{4A}; R^{4A} é cicloalcano;

R^5 é alquila, ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^6, R^7, OR^7, SR^7, SO_2R^7, $N(R^7)_2$, OH, CN, CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^6 é C_2-C_5-espiroalquila;

R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11};

R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com R^{8A};

R^{8A} é heterocicloalcano;

R^9 é heteroarila;

R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com independentemente selected O, S(O), SO_2 ou NH e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N; e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com heteroareno;

R^{11} é alquila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos OR^{12}, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{12} é R^{16};

R^{16} é alquila;

R^{17} é R^{19} ou R^{21};

R^{19} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{19A};

R^{19A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{21} é alquinila;

Z^1 é R^{26}, cada um dos quais é substituído com R^{30}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, CH_2R^{37}, ou $CH(R^{31})(R^{37})$;

R^{26} é fenila;

R^{30} é cicloalquila, cada um tendo dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com NH;

R^{31} e R^{31A} são independentemente alquila;

R^{37} é R^{38}, R^{39} ou R^{40}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, NHR^{41}, ou R^{41};

R^{38} é fenila;

R^{39} é heteroarila;

R^{40} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_8-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados;

R^{41} é R^{42}, R^{43}, ou R^{44};

R^{42} é fenila;

R^{43} é heteroarila;

R^{44} é C_3-C_9-cicloalquila ou C_4-C_7-cicloalquenila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com independentemente selected NH e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com R^{44A}; R^{44A} é cicloalcano;

em que a porção representada por R^{26} é adicionalmente substituída por um ou dois ou três de R^{50A}, OR^{50A}, SR^{50A}, $S(O)R^{50A}$, SO_2R^{50A} ou NHR^{50A} independentemente selecionados;

R^{50A} é R^{51A}, R^{52A} ou R^{54A};

R^{51A} é fenila que é não-fundido ou fundido com bezeno, heteroareno ou R^{51AA};

em que R^{51AA} é heterocicloalcano;

R^{52A} é heteroarila;

R^{54A} é alquila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{55AA}, ou OR^{55AA};

R^{55AA} é fenila;

em que porções representadas por R^2, R^3, R^4, R^{4A}, R^6, R^8, R^{8A}, R^9, R^{10}, R^{19}, R^{26}, R^{30},

R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, e R^{44A} são independentemente não-substituídas, adicionalmente não-substituídas, substituídas ou adicionalmente substituídas com um ou dois ou três ou quatro ou cinco substitutos R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50}, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, NH_2, NHR^{50}, $C(O)NH_2$, $C(O)N(R^{50})_2$, SO_2NH_2, OH, (O), CN, CF3, OCF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{50} é R^{51}, R^{52}, ou R^{54};

R^{51} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{51B}; R^{51B} é heterocicloalcano;

R^{52} é heteroarila;

R^{53} é C_3-C_6-cicloalquila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com independentemente selected O, e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N;

R^{54} é alquila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos R^{55}, OR^{55}, $N(R^{55})_2$, OH, CN, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados; e

R^{55} é alquila ou fenila;

em que a alquila é nçao substituída ou substituída com OCH_3; e

R^{56} é C_3-C_8-cicloalquila, cada um tendo um ou dois CH_2 não-substituídos ou substituídos com NH independentemente selecionado e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N.

Em uma modalidade de Fórmula (I), A^1 é N. Em outra modalidade de Fórmula (I), A^1 é $C(A^2)$. Em outra modalidade de Fórmula (I), A^1 é $C(A^2)$, e A^2 é H.

Em uma modalidade de Fórmula (I), B^1 é R^1, OR^1, SR^1, SO_2R^1, $NHC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, ou $C(O)NHR^1$. Em outra modalidade de Fórmula (I), B^1 é NHR^1. Em outra modalidade de Fórmula (I), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$, e A^2 é H. Em outra modalidade de Fórmula (I), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, e A^2 é H. Em outra modalidade de Fórmula (I), B^1 é OR^1. Em outra modalidade de Fórmula (I), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$, e A^2 é H. Em outra modalidade de Fórmula (I), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, e A^2 é H.

Em uma modalidade de Fórmula (I), D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (I), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (I), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (I), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (I), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H.

Em uma modalidade de Fórmula (I), Y^1 é H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, $NHC(O)R^{17}$, ou $C(O)NH_2$. Em outra modalidade de Fórmula (I), Y^1 é NO_2. Em outra modalidade de Fórmula (I), Y^1 é Cl. Em outra modalidade de Fórmula (I), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é NO_2. Em outra modalidade de Fórmula (I), B^1 é NHR^1, e A^1 é

$C(A^2)$ ou N, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é NO_2. Em outra modalidade de Fórmula (I), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é Cl. Em outra modalidade de Fórmula (I), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é Cl.

Em uma modalidade de Fórmula (I), R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^1 é R^2, e R^2 é fenila.

Em uma modalidade de Fórmula (I), R^1 é R^3, e R^3 é heteroarila. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^3 é triazolila.

Em uma modalidade de Fórmula (I), R^1 é R^4. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^1 é R^4, e R^4 é cicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^1 é R^4, e R^4 é ciclohexil. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^1 é R^4, e R^4 é heterocicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^1 é R^4, e R^4 é 8-azabiciclo[3,2,1]octano, azetidinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetrahidropiranila, ou tetrahidrotiofenila. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^1 é R^4, e R^4 é heterocicloalquenila. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^1 é R^4, e R^4 é tetrahidropiridazinila.

Em uma modalidade de Fórmula (I), R^1 é R^5. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^1 é R^5 e R^5 é alquila ou alquinila. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^1 é R^5 e R^5 é alquila que é não substituído. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^1 é R^5 e R^5 é alquila que é substituído com um ou dois ou três substitutos R^6, R^7, OR^7, SR^7, SO_2R^7, $N(R^7)_2$, OH, CN, CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^1 é R^5 e R^5 é alquila que é substituído com R^7.

Em uma modalidade de Fórmula (I), R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11}. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^7 é R^8, e R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com R^{8A}, e R^{8A} é heterocicloalcano. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^7 é R^8, e R^8 é fenila que é não fundido. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^7 é R^9, e R^9 é heteroarila. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^7 é R^9, e R^9 é furanila, imidazolila, isotiazolila, isoxazolila, 1,2,3-oxadiazoila, 1,2,5-oxadiazolila, oxazolila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridinila, pirimidinila, pirrolila, tetrazolila, tiazolila, tiofenila, triazinila ou 1,2,3-triazolila. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^7 é R^9, e R^9 é piridinila, tiazolila, imidazoila, e 1,2,3-triazolila. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^7 é R^{10}, e R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^7 é R^{10}, e R^{10} é C_3, C_6, C_7 ou C_{10}-cicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^7 é R^{10}, e R^{10} é ciclopropila, ciclohexila, biciclo[2,2,1]heptanila, ou adamantanila. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^7 é R^{10}, e R^{10} é morfolinila, piperazinila, piperidinila, tetrahidro-2H-piranila, 1,2-diidropiridinila, piranila, piridin-1(H)-ila, pirrolidinila, oxetanila, tiomorfolinila, imidazolidinila, tetrahidrotiofenila, dioxolanila, tetrahidrotiopiranila, dioxanila, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinila, ou tetrahidrofuranoila. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^7 é R^{10}, e R^{10} é morfolinila, piperazinila, piperidinila, tetrahidro-2H-piranila, 1,2-diidropiridinila, pirrolidinila, oxetanila, tiomorfolinila, imidazolidinila, tetrahidrotiofenila, dioxolanila, tetrahidrotiopiranila,

dioxanila, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinila, ou tetrahidrofuranoila. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é não substituído ou substituído. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é não substituído. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é substituído. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é substituído com um ou dois ou três substitutos OR^{12}, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^7 é R^{11}, R^{11} é alquila que é substituído com OR^{12}, R^{12} é R^{16}, e R^{16} é alquila.

Em uma modalidade de Fórmula (I), R^{17} é R^{19} ou R^{21}. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^{17} é R^{19}, e R^{19} é heteroarila. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^{17} é R^{19}, e R^{19} é tiazolil. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^{17} é R^{21}, e R^{21} é alquinila. Em outra modalidade de Fórmula (I), R^{17} é R^{21}, e R^{21} é etinila.

Ainda outra modalidade se refere aos compostos tendo a Fórmula I que são

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

benzamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-5-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilóxi)benzamida;

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

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

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)-3-isobutilpiperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(2,4-dioxo-3-azabiciclo(3,2,0)hept-3-il)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3,3-dimetil-2-oxoazetidin-1-il)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-

il)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((2-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil)sulfonil)benzamida;

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

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

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

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

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(quinolin-7-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(quinolin-6-ilóxi)benzamida;

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

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(isoquinolin-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(quinolin-6-ilóxi)benzamida;

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

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

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-6-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(isoquinolin-7-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(isoquinolin-7-ilóxi)benzamida;

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

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

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

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

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

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

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

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-metoxifenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-metilfenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

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

2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-metoxifenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-

il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometóxi)fenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((2-(3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

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

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

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

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

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-

il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-ciano-4-((3-(dimetilamino)propil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(isopropil(metil)amino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3-(dimetilamino)propóxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3-(dimetilamino)propóxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

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

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3-(dimetilamino)propóxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((4-(dimetilamino)-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-1,1'-bifenil-2-carboxamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(3-piperidin-1-ilpropóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)propóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(3-piperidin-1-ilpropóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)propóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-

nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

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

4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(diisopropilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(

(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-(dimetilamino)butil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-tien-2-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tien-2-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-(piridin-2-ilóxi)etil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-piridin-4-iletil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-ciano-4-((3-(dimetilamino)propil)amino)fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-ilóxi)-*N*-((3-nitro-4-((1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-ilóxi)-*N*-((4-((4-metilpiperazin-1-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-(1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-4-ilóxi)-*N*-((3-nitro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

N-((4-(((4-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-4-ilóxi)benzamida;

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

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

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

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

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

4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-hidróxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-3-fluoro-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-3-fluoro-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-hidróxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

N-[(4-{ [(3S,4R)-1-benzil-3-hidroxipiperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

N-[(4-{ [(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{ [1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [4-(dietilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [4-(dimetilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [4-(dietilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

Trans-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [4-(dimetilamino)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-[4-({4'-cloro-4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [2-(4-hidróxi-1-metilpiperidin-4-il)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

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

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

(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-[4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-[4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [4'-cloro-4-(2-hidroxietóxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-

ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-[4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-[(4-{ [(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-[4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-hidróxi-1-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-({1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidin-4-il}amino)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [4-(metilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [4-(metilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-morfolin-4-ilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

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

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[(1R)-1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[(1S)-1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

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

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

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

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]sulfonil}benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-

ilóxi)-N-({4-[(4-metoxiciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(2-oxopiperidin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [4-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-pirrolidin-1-ilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

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

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

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(3-metiloxetan-3-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1,3-tiazol-5-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(trifluorometóxi)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{ [2-(2-metoxietóxi)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{ [3-(metilsulfonil)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [2-(2-metoxietóxi)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(trifluorometóxi)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

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

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

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-diidropiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

Trans-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-hidroxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

Trans-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

Cis-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-hidroxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

Cis-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[3-(metilsulfonil)propóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(3-metoxipropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

cianoetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-cianoetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [(3R)-4-hidróxi-1-adamantil]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [Cis-4-hidróxi-1-adamantil]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

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

N-({5-bromo-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-(metilamino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

N-{ [5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [(2-metoxietil)amino]carbonil}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

N-({4-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{ [1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

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

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

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-{ [(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

N-({5-bromo-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)óxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxipropil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

benzila 4-({ [4-({ [4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzoil]amino}sulfonil)-2-nitrofenil]amino}metil)piperidina-1-carboxilato;

N-{ [3-(aminocarbonil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]sulfonil}benzamida;

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

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

N-{ [5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

N-[(4-{ [2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-

4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

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

N-{ [4-({2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [(1S)-1-feniletil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

N-({2-cloro-5-fluoro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [2-(2-metoxietóxi)etil]tio}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{ [2-(2-metoxietóxi)etil]tio}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [4-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [4-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)óxi]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)óxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-etinil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-hidróxi-4-metoxifenil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(2,3-diidro-1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(piridin-3-ilamino)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)-2-(piridin-3-ilamino)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)-2-(piridin-3-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

Trans-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

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

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino}-3-

nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

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

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

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

N-[(5-cloro-6-{ [(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]óxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-6-{ [(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-6-{ [(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{ [(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{ [(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

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

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(3R)-1-(cianometil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({(3R)-1-[2-(2-metoxietóxi)etil]pirrolidin-3-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(3R)-1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [4-(cianometil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{ [(4-oxetan-3-ilmorfolin-2-il)metil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

N-{ [5-cloro-6-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}óxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-

indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidrofurano-3-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

N-{ [5-cloro-6-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}metóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{ [(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

Trans-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-[(4-{ [(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

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

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({(2R)-4-[2-(2-metoxietóxi)etil]morfolin-2-il}metil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

N-[(4-{ [(4-acetilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [4-(metilsulfonil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

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

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-cianociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{ [5-ciano-6-(2-tetrahidro-2*H*-piran-4-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenóxi-4-(4-{(3-fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida;

N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenóxi-4-(4-{(3-fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenóxi-4-(4-{(3-fenilpropil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida;

N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenóxi-4-(4-{(3-fenilpropil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida;

4-[4-(2-{ [(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il]amino}benzil)piperazin-1-il]-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-[4-(2-{ [(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il]amino}benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-{4-[2-(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)benzil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-{4-[2-(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)benzil]piperazin-1-il}-2-fenóxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[2-(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)benzil]piperazin-1-il}-2-fenóxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[2-(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)benzil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]tien-2-il}benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]tien-2-il}benzilideno)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-[4-(3-{5-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]tien-2-il}benzil)piperazin-1-il]-N-(

{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

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

N-({6-[(trans-4-carbamoilciclohexil)metóxi]-5-cloropiridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(trans-4-cianociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-fluoro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

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

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

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

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

N-({5-cloro-6-[(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

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

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

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

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}benzamida;

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

N-{ [3-cloro-4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)fenil]sulfonil}-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-6-{ [(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

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

2-{ [(4-{ [4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}morfolina-4-carboxilato de metila;

2-{ [(4-{ [4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}-N-etil-N-metilmorfolina-4-carboxamida;

2-{ [(4-{ [2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}-N-etil-N-metilmorfolina-4-carboxamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(cis-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

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

5-cloro-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-1-fluoro-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [3-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

N-[(3-cloro-4-{ [4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}fenil)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{ [(1R,2R,4R,5R)-5-hidróxi-5-metilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{ [4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

N-[(5-cloro-6-{ [4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-ciano-4-{ [4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}fenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(2-oxaespiro[3,5]non-7-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-cloro-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-{ [4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-({ [(2S)-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil}amino)fenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [3-nitro-4-({ [(2S)-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-

il]metil}amino)fenil]sulfonil}benzamida;

N-[(5-cloro-6-{ [trans-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]fenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({5-nitro-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

N-({3-cloro-4-[(cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({3-cloro-4-[(trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-metóxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-{ [(cis-4-

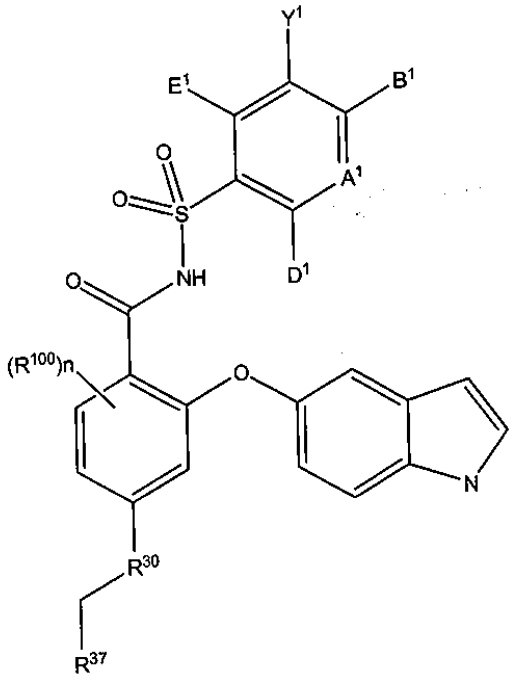
ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

N-(4-{ [4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)-4-cianopiperidina-1-carboxamida; e sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas, sais de pró-drogas e metabólitos dos mesmos.

Em outro aspecto, a presente invenção provê compostos de Fórmula (II)



(II)

e sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas, sais de pró-drogas e metabólitos dos mesmos,

em que A^1, B^1, D^1, E^1, Y^1, R^{30}, e R^{37} são como descrito aqui pela Fórmula (I), n é 0, 1, 2, ou 3; descrevendo o número dos substitutos em R^{26}, e R^{100} é tal como descrito para os substitutos em R^{26}.

Em uma modalidade de Fórmula (II), A^1 é N. Em outra modalidade de Fórmula (II), A^1 é $C(A^2)$. Em outra modalidade de Fórmula (II), A^1 é $C(A^2)$, e A^2 é H.

Em uma modalidade de Fórmula (II), B^1 é R^1, OR^1, SR^1, SO_2R^1, $NHC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, ou $C(O)NHR^1$. Em outra modalidade de Fórmula (II), B^1 é NHR^1. Em outra modalidade de Fórmula (II), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$, e A^2 é H. Em outra modalidade de Fórmula (II), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, e A^2 é H. Em outra modalidade de Fórmula (II), B^1 é OR^1. Em

A^2 é H.

Em uma modalidade de Fórmula (II), D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (II), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (II), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (II), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (II), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H.

Em uma modalidade de Fórmula (II), Y^1 é H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, $NHC(O)R^{17}$, ou $C(O)NH_2$. Em outra modalidade de Fórmula (II), Y^1 é NO_2. Em outra modalidade de Fórmula (II), Y^1 é Cl. Em outra modalidade de Fórmula (II), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é NO_2. Em outra modalidade de Fórmula (II), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é NO_2. Em outra modalidade de Fórmula (II), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é Cl. Em outra modalidade de Fórmula (II), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é Cl.

Em uma modalidade de Fórmula (II), R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^1 é R^2, e R^2 é fenila.

Em uma modalidade de Fórmula (II), R^1 é R^3, e R^3 é heteroarila. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^3 é triazolila.

Em uma modalidade de Fórmula (II), R^1 é R^4. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^1 é R^4, e R^4 é cicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^1 é R^4, e R^4 é ciclohexil. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^1 é R^4, e R^4 é heterocicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^1 é R^4, e R^4 é 8-azabiciclo[3,2,1]octano, azetidinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetrahidropiranila, ou tetrahidrotiofenila. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^1 é R^4, e R^4 é heterocicloalquenila. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^1 é R^4, e R^4 é tetrahidropiridazinila.

Em uma modalidade de Fórmula (II), R^1 é R^5. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^1 é R^5 e R^5 é alquila ou alquinila. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^1 é R^5 e R^5 é alquila que é não substituído. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^1 é R^5 e R^5 é alquila que é substituído com um ou dois ou três substitutos R^6, R^7, OR^7, SR^7, SO_2R^7, $N(R^7)_2$, OH, CN, CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^1 é R^5 e R^5 é alquila que é substituído com R^7.

Em uma modalidade de Fórmula (II), R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11}. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^7 é R^8, e R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com R^{8A}, e R^{8A} é heterocicloalcano. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^7 é R^8, e R^8 é fenila que é não fundido. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^7 é R^9, e R^9 é heteroarila. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^7 é R^9, e R^9 é furanila, imidazolila, isotiazolila, isoxazolila, 1,2,3-oxadiazoila, 1,2,5-oxadiazolila, oxazolila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridinila, pirimidinila, pirrolila,

(II), R^7 é R^9, e R^9 é piridinila, tiazolila, imidazoila, e 1,2,3-triazolila. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^7 é R^{10}, e R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^7 é R^{10}, e R^{10} é C_3, C_6, C_7 ou C_{10}-cicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^7 é R^{10}, e R^{10} é ciclopropila, ciclohexila, biciclo[2,2,1]heptanila, ou adamantanila. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^7 é R^{10}, e R^{10} é morfolinila, piperazinila, piperidinila, tetrahidro-2H-piranila, 1,2-diidropiridinila, piranila, piridin-1(H)-ila, pirrolidinila, oxetanila, tiomorfolinila, imidazolidinila, tetrahidrotiofenila, dioxolanila, tetrahidrotiopiranila, dioxanila, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinila, ou tetrahidrofuranoila. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^7 é R^{10}, e R^{10} é morfolinila, piperazinila, piperidinila, tetrahidro-2H-piranila, 1,2-diidropiridinila, pirrolidinila, oxetanila, tiomorfolinila, imidazolidinila, tetrahidrotiofenila, dioxolanila, tetrahidrotiopiranila, dioxanila, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinila, ou tetrahidrofuranoila. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é não substituído ou substituído. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é não substituído. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é substituído. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é substituído com um ou dois ou três substitutos OR^{12}, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^7 é R^{11}, R^{11} é alquila que é substituído com OR^{12}, R^{12} é R^{16}, e R^{16} é alquila.

Em uma modalidade de Fórmula (II), R^{17} é R^{19} ou R^{21}. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^{17} é R^{19}, e R^{19} é heteroarila. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^{17} é R^{19}, e R^{19} é tiazolil. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^{17} é R^{21}, e R^{21} é alquinila. Em outra modalidade de Fórmula (II), R^{17} é R^{21}, e R^{21} é etinila.

5-indoles Ainda outra modalidade se refere aos compostos tendo a Fórmula II que são

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

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

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

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

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

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

(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

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

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

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

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3-(dimetilamino)propóxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((4-(dimetilamino)-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-

4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-ciano-4-((3-(dimetilamino)propil)amino)fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-ilóxi)-*N*-((3-nitro-4-((1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-ilóxi)-*N*-((4-((4-metilpiperazin-1-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

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

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

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

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

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

4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-hidróxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-3-fluoro-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-3-fluoro-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-[(4-{ [(3S,4R)-1-benzil-3-hidroxipiperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

N-[(4-{ [(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-5-fluoro-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-5-fluoro-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [4-(dietilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [4-(dimetilamino)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [2-(4-hidróxi-1-metilpiperidin-4-il)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-[4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-[4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-[(4-{ [(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-[4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-hidróxi-1-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-({1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidin-4-il}amino)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [4-(metilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-morfolin-4-ilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

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

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

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

ilóxi)-N-{ [4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]sulfonil}benzamida;

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

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(2-oxopiperidin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [4-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-5-pirrolidin-1-ilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

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

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(3-metiloxetan-3-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1,3-tiazol-5-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [2-(2-metoxietóxi)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(trifluorometóxi)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

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

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

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

4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-diidropiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil}fenil)sulfonil]benzamida;

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

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

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

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

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [(3R)-4-hidróxi-1-adamantil]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [(3R)-4-hidróxi-1-adamantil]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-(metilamino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

N-{ [5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [(2-metoxietil)amino]carbonil}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

N-({4-[(1,4-

dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

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

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

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

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-{ [(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

N-({5-bromo-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)óxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

benzila 4-({ [4-({ [4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzoil]amino}sulfonil)-2-nitrofenil]amino}metil)piperidina-1-carboxilato;

N-{ [3-(aminocarbonil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

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

4-{4-[(5-terc-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-(

{3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]sulfonil}benzamida;
4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;
4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;
4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3,3-dimetilbutil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;
4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;
4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;
4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metoxifenil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
N-[(4-{ [2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;
4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-hidroxifenil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;
N-{ [4-({2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;
4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;
4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [(1S)-1-feniletil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;
N-({2-cloro-5-fluoro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;
4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{ [4-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

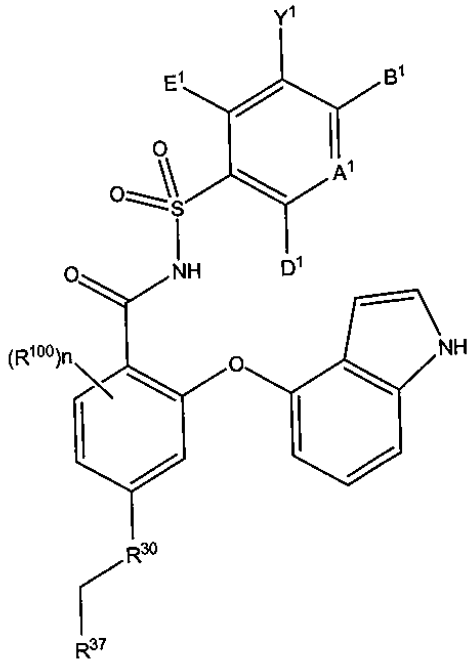
4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)óxi]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)óxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-hidróxi-4-metoxifenil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{ [(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;e sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas, sais de pró-drogas e metabólitos dos mesmos.

Em outro aspecto, a presente invenção provê compostos de Fórmula (III)



(III)

e sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas, sais de pró-drogas e metabólitos dos mesmos,

em que A^1, B^1, D^1, E^1, Y^1, R^{30}, e R^{37} são como descritos aqui para Fórmula (I), n é 0,

Em uma modalidade de Fórmula (III), A^1 é N. Em outra modalidade de Fórmula (III), A^1 é $C(A^2)$. Em outra modalidade de Fórmula (III), A^1 é $C(A^2)$, e A^2 é H.

Em uma modalidade de Fórmula (III), B^1 é R^1, OR^1, SR^1, SO_2R^1, $NHC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, ou $C(O)NHR^1$. Em outra modalidade de Fórmula (III), B^1 é NHR^1. Em outra modalidade de Fórmula (III), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$, e A^2 é H. Em outra modalidade de Fórmula (III), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, e A^2 é H. Em outra modalidade de Fórmula (III), B^1 é OR^1. Em outra modalidade de Fórmula (III), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$, e A^2 é H. Em outra modalidade de Fórmula (III), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, e A^2 é H.

Em uma modalidade de Fórmula (III), D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (III), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (III), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (III), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (III), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H.

Em uma modalidade de Fórmula (III), Y^1 é H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, $NHC(O)R^{17}$, ou $C(O)NH_2$. Em outra modalidade de Fórmula (III), Y^1 é NO_2. Em outra modalidade de Fórmula (III), Y^1 é Cl. Em outra modalidade de Fórmula (III), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é NO_2. Em outra modalidade de Fórmula (III), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é NO_2. Em outra modalidade de Fórmula (III), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é Cl. Em outra modalidade de Fórmula (III), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é Cl.

Em uma modalidade de Fórmula (III), R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^1 é R^2, e R^2 é fenila.

Em uma modalidade de Fórmula (III), R^1 é R^3, e R^3 é heteroarila. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^3 é triazolila.

Em uma modalidade de Fórmula (III), R^1 é R^4. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^1 é R^4, e R^4 é cicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^1 é R^4, e R^4 é ciclohexil. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^1 é R^4, e R^4 é heterocicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^1 é R^4, e R^4 é 8-azabiciclo[3,2,1]octano, azetidinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetrahidropiranila, ou tetrahidrotiofenila. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^1 é R^4, e R^4 é heterocicloalquenila. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^1 é R^4, e R^4 é tetrahidropiridazinila.

Em uma modalidade de Fórmula (III), R^1 é R^5. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^1 é R^5 e R^5 é alquila ou alquinila. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^1 é R^5 e R^5 é alquila que é não substituído. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^1 é R^5 e R^5 é alquila que é substituído com um ou dois ou três substitutos R^6, R^7, OR^7, SR^7, SO_2R^7, $N(R^7)_2$, OH, CN, CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^1 é R^5 e R^5 é alquila que é substituído com R^7.

Em uma modalidade de Fórmula (III), R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11}. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^7 é R^8, e R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com R^{8A}, e R^{8A} é heterocicloalcano. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^7 é R^8, e R^8 é fenila que é não fundido. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^7 é R^9, e R^9 é heteroarila. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^7 é R^9, e R^9 é furanila, imidazolila, isotiazolila, isoxazolila, 1,2,3-oxadiazoila, 1,2,5-oxadiazolila, oxazolila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridinila, pirimidinila, pirrolila, tetrazolila, tiazolila, tiofenila, triazinila ou 1,2,3-triazolila. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^7 é R^9, e R^9 é piridinila, tiazolila, imidazoila, e 1,2,3-triazolila. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^7 é R^{10}, e R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^7 é R^{10}, e R^{10} é C_3, C_6, C_7 ou C_{10}-cicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^7 é R^{10}, e R^{10} é ciclopropila, ciclohexila, biciclo[2,2,1]heptanila, ou adamantanila. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^7 é R^{10}, e R^{10} é morfolinila, piperazinila, piperidinila, tetrahidro-2H-piranila, 1,2-diidropiridinila, piranila, piridin-1(H)-ila, pirrolidinila, oxetanila, tiomorfolinila, imidazolidinila, tetrahidrotiofenila, dioxolanila, tetrahidrotiopiranila, dioxanila, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinila, ou tetrahidrofuranoila. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^7 é R^{10}, e R^{10} é morfolinila, piperazinila, piperidinila, tetrahidro-2H-piranila, 1,2-diidropiridinila, pirrolidinila, oxetanila, tiomorfolinila, imidazolidinila, tetrahidrotiofenila, dioxolanila, tetrahidrotiopiranila, dioxanila, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinila, ou tetrahidrofuranoila. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é não substituído ou substituído. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é não substituído. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é substituído. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é substituído com um ou dois ou três substitutos OR^{12}, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^7 é R^{11}, R^{11} é alquila que é substituído com OR^{12}, R^{12} é R^{16}, e R^{16} é alquila.

Em uma modalidade de Fórmula (III), R^{17} é R^{19} ou R^{21}. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^{17} é R^{19}, e R^{19} é heteroarila. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^{17} é R^{19}, e R^{19} é tiazolila. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^{17} é R^{21}, e R^{21} é alquinila. Em outra modalidade de Fórmula (III), R^{17} é R^{21}, e R^{21} é etinila.

4-indoles Ainda outra modalidade se refere aos compostos tendo a Fórmula (III) que são

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

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

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

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

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

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

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

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

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

4-(4-((4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometóxi)fenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((2-(3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

4-ilóxi)-N-((4-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3-(dimetilamino)propóxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

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

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

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

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

4-(4-(1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-4-ilóxi)-*N*-((3-nitro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

N-((4-(((4-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-4-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{ [1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

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

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

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

4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [4-(dimetilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [4-(dietilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

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

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

4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-[4-({4'-cloro-4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-

4-(4-{ [4'-cloro-4-(2-hidroxietóxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [1-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [4-(metilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[(1R)-1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[(1S)-1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{ [2-(trifluorometóxi)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{ [2-(2-metoxietóxi)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

ilóxi)-N-[(4-{ [3-(metilsulfonil)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [3-nitro-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[3-(metilsulfonil)propóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(3-metoxipropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-cianoetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-({5-bromo-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

N-({4-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{ [1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{ [4-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxipropil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-{ [5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{ [2-(2-metoxietóxi)etil]tio}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{ [4-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-etinil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

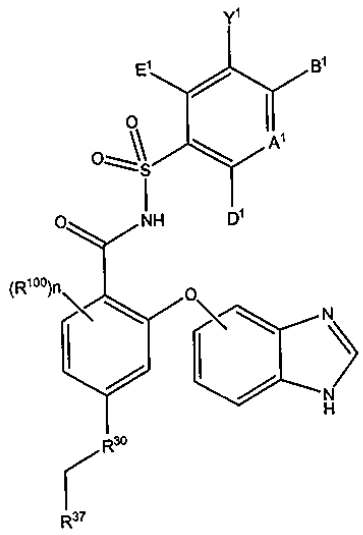
4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

e sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas, sais de pró-drogas e metabólitos dos mesmos.

Em outro aspecto, a presente invenção provê compostos de Fórmula (IV)



(IV)

e sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas, sais de pró-drogas e metabólitos dos mesmos,

em que A^1, B^1, D^1, E^1, Y^1, R^{30}, e R^{37} são como descritos aqui para Fórmula (I), n é 0, 1, 2, ou 3; descrevendo o número dos substitutos em R^{26}, e R^{100} é tal como descrito para os substitutos em R^{26}.

Em uma modalidade de Fórmula (IV), A^1 é N. Em outra modalidade de Fórmula (IV), A^1 é $C(A^2)$. Em outra modalidade de Fórmula (IV), A^1 é $C(A^2)$, e A^2 é H.

Em uma modalidade de Fórmula (IV), B^1 é R^1, OR^1, SR^1, SO_2R^1, $NHC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, ou $C(O)NHR^1$. Em outra modalidade de Fórmula (IV), B^1 é NHR^1. Em outra modalidade de Fórmula (IV), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$, e A^2 é H. Em outra modalidade de Fórmula (IV), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, e A^2 é H. Em outra modalidade de Fórmula (IV), B^1 é OR^1. Em outra modalidade de Fórmula (IV), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$, e A^2 é H. Em outra modalidade de Fórmula (IV), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, e A^2 é H.

Em uma modalidade de Fórmula (IV), D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (IV), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (IV), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (IV), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (IV), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H.

Em uma modalidade de Fórmula (IV), Y^1 é H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, $NHC(O)R^{17}$, ou $C(O)NH_2$. Em outra modalidade de Fórmula (IV), Y^1 é NO_2. Em outra modalidade de Fórmula (IV), Y^1 é Cl. Em outra modalidade de Fórmula (IV), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é NO_2. Em outra modalidade de Fórmula (IV), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é NO_2. Em outra modalidade de Fórmula (IV), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é Cl. Em outra modalidade de Fórmula (IV), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é Cl.

de Fórmula (IV), R^1 é R^2, e R^2 é fenila.

Em uma modalidade de Fórmula (IV), R^1 é R^3, e R^3 é heteroarila. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^3 é triazolila.

Em uma modalidade de Fórmula (IV), R^1 é R^4. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^1 é R^4, e R^4 é cicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^1 é R^4, e R^4 é ciclohexila. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^1 é R^4, e R^4 é heterocicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^1 é R^4, e R^4 é 8-azabiciclo[3,2,1]octano, azetidinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetrahidropiranila, ou tetrahidrotiofenila. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^1 é R^4, e R^4 é heterocicloalquenila. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^1 é R^4, e R^4 é tetrahidropiridazinila.

Em uma modalidade de Fórmula (IV), R^1 é R^5. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^1 é R^5 e R^5 é alquila ou alquinila. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^1 é R^5 e R^5 é alquila que é não substituído. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^1 é R^5 e R^5 é alquila que é substituído com um ou dois ou três substitutos R^6, R^7, OR^7, SR^7, SO_2R^7, $N(R^7)_2$, OH, CN, CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^1 é R^5 e R^5 é alquila que é substituído com R^7.

Em uma modalidade de Fórmula (IV), R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11}. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^7 é R^8, e R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com R^{8A}, e R^{8A} é heterocicloalcano. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^7 é R^8, e R^8 é fenila que é não fundido. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^7 é R^9, e R^9 é heteroarila. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^7 é R^9, e R^9 é furanila, imidazolila, isotiazolila, isoxazolila, 1,2,3-oxadiazoila, 1,2,5-oxadiazolila, oxazolila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridinila, pirimidinila, pirrolila, tetrazolila, tiazolila, tiofenila, triazinila ou 1,2,3-triazolila. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^7 é R^9, e R^9 é piridinila, tiazolila, imidazoila, e 1,2,3-triazolila. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^7 é R^{10}, e R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^7 é R^{10}, e R^{10} é C_3, C_6, C_7 ou C_{10}-cicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^7 é R^{10}, e R^{10} é ciclopropila, ciclohexila, biciclo[2,2,1]heptanila, ou adamantanila. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^7 é R^{10}, e R^{10} é morfolinila, piperazinila, piperidinila, tetrahidro-2H-piranila, 1,2-diidropiridinila, piranila, piridin-1(H)-ila, pirrolidinila, oxetanila, tiomorfolinila, imidazolidinila, tetrahidrotiofenila, dioxolanila, tetrahidrotiopiranila, dioxanila, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinila, ou tetrahidrofuranoila. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^7 é R^{10}, e R^{10} é morfolinila, piperazinila, piperidinila, tetrahidro-2H-piranila, 1,2-diidropiridinila, pirrolidinila, oxetanila, tiomorfolinila, imidazolidinila, tetrahidrotiofenila, dioxolanila, tetrahidrotiopiranila, dioxanila, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinila, ou tetrahidrofuranoila. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é não substituído ou substituído. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila não substituído. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é

substituído. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é substituído com um ou dois ou três substitutos OR^{12}, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^7 é R^{11}, R^{11} é alquila que é substituído com OR^{12}, R^{12} é R^{16}, e R^{16} é alquila.

Em uma modalidade de Fórmula (IV), R^{17} é R^{19} ou R^{21}. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^{17} é R^{19}, e R^{19} é heteroarila. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^{17} é R^{19}, e R^{19} é tiazolila. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^{17} é R^{21}, e R^{21} é alquinila. Em outra modalidade de Fórmula (IV), R^{17} é R^{21}, e R^{21} é etinila.

Benzimidazoles Ainda outra modalidade se refere aos compostos tendo a Fórmula (IV) que são

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

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

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(cianometil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-

il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({(3R)-1-[2-(2-metoxietóxi)etil]pirrolidin-3-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(3R)-1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [4-(cianometil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{ [(4-oxetan-3-ilmorfolin-2-il)metil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidrofurano-3-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({(2R)-4-[2-(2-metoxietóxi)etil]morfolin-2-il}metil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

N-[(4-{ [(4-acetilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [4-(metilsulfonil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-cianociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

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

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-6-{ [(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-{ [(4-{ [2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}-N-etil-N-metilmorfolina-4-carboxamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-

il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [3-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [4-({ [(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

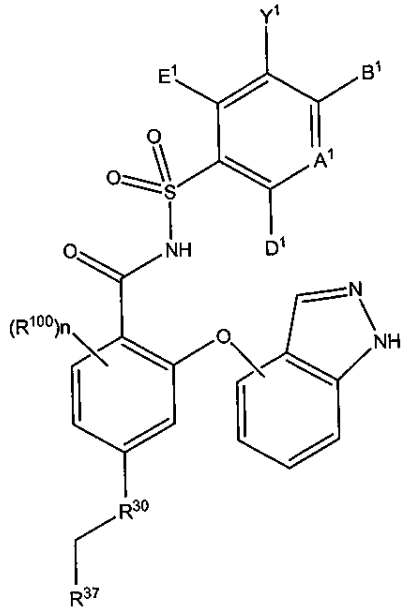
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [3-nitro-4-({ [(2S)-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil}amino)fenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;e sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas, sais de pró-drogas e metabólitos dos mesmos.

Em outro aspecto, a presente invenção provê compostos de Fórmula (V)



(V)

e sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas, sais de pró-drogas e metabólitos dos mesmos,

em que A^1, B^1, D^1, E^1, Y^1, R^{30}, e R^{37} são como descritos aqui para Fórmula (I), n é 0, 1, 2, ou 3; descrevendo o número dos substitutos em R^{26}, e R^{100} é tal como descrito para os substitutos em R^{26}.

Em uma modalidade de Fórmula (V), A^1 é N. Em outra modalidade de Fórmula (V),

A^1 é $C(A^2)$. Em outra modalidade de Fórmula (V), A^1 é $C(A^2)$, e A^2 é H.

Em uma modalidade de Fórmula (V), B^1 é R^1, OR^1, SR^1, SO_2R^1, $NHC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, ou $C(O)NHR^1$. Em outra modalidade de Fórmula (V), B^1 é NHR^1. Em outra modalidade de Fórmula (V), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$, e A^2 é H. Em outra modalidade de Fórmula (V), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, e A^2 é H. Em outra modalidade de Fórmula (V), B^1 é OR^1. Em outra modalidade de Fórmula (V), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$, e A^2 é H. Em outra modalidade de Fórmula (V), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, e A^2 é H.

Em uma modalidade de Fórmula (V), D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (V), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (V), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (V), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade de Fórmula (V), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H.

Em uma modalidade de Fórmula (V), Y^1 é H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, $NHC(O)R^{17}$, ou $C(O)NH_2$. Em outra modalidade de Fórmula (V), Y^1 é NO_2. Em outra modalidade de Fórmula (V), Y^1 é Cl. Em outra modalidade de Fórmula (V), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é NO_2. Em outra modalidade de Fórmula (V), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é NO_2. Em outra modalidade de Fórmula (V), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é Cl. Em outra modalidade de Fórmula (V), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é Cl.

Em uma modalidade de Fórmula (V), R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^1 é R^2, e R^2 é fenila.

Em uma modalidade de Fórmula (V), R^1 é R^3, e R^3 é heteroarila. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^3 é triazolila.

Em uma modalidade de Fórmula (V), R^1 é R^4. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^1 é R^4, e R^4 é cicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^1 é R^4, e R^4 é ciclohexila. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^1 é R^4, e R^4 é heterocicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^1 é R^4, e R^4 é 8-azabiciclo[3,2,1]octano, azetidinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetrahidropiranila, ou tetrahidrotiofenila. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^1 é R^4, e R^4 é heterocicloalquenila. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^1 é R^4, e R^4 é tetrahidropiridazinila.

Em uma modalidade de Fórmula (V), R^1 é R^5. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^1 é R^5 e R^5 é alquila ou alquinila. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^1 é R^5 e R^5 é alquila que é não substituído. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^1 é R^5 e R^5 é alquila que é substituído com um ou dois ou três substitutos R^6, R^7, OR^7, SR^7, SO_2R^7, $N(R^7)_2$, OH, CN, CF3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^1 é R^5 e R^5 é alquila que é substituído com R^7.

Em uma modalidade de Fórmula (V), R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11}. Em outra modalidade

de Fórmula (V), R^7 é R^8, e R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com R^{8A}, e R^{8A} é heterocicloalcano. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^7 é R^8, e R^8 é fenila que é não fundido. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^7 é R^9, e R^9 é heteroarila. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^7 é R^9, e R^9 é furanila, imidazolila, isotiazolila, isoxazolila, 1,2,3-oxadiazoila, 1,2,5-oxadiazolila, oxazolila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridinila, pirimidinila, pirrolila, tetrazolila, tiazolila, tiofenila, triazinila ou 1,2,3-triazolila. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^7 é R^9, e R^9 é piridinila, tiazolila, imidazoila, e 1,2,3-triazolila. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^7 é R^{10}, e R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^7 é R^{10}, e R^{10} é C_3, C_6, C_7 ou C_{10}-cicloalquila. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^7 é R^{10}, e R^{10} é ciclopropila, ciclohexila, biciclo[2,2,1]heptanila, ou adamantanila. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^7 é R^{10}, e R^{10} é morfolinila, piperazinila, piperidinila, tetrahidro-2H-piranila, 1,2-diidropiridinila, piranila, piridin-1(H)-ila, pirrolidinila, oxetanila, tiomorfolinila, imidazolidinila, tetrahidrotiofenila, dioxolanila, tetrahidrotiopiranila, dioxanila, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinila, ou tetrahidrofuranoila. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^7 é R^{10}, e R^{10} é morfolinila, piperazinila, piperidinila, tetrahidro-2H-piranila, 1,2-diidropiridinila, pirrolidinila, oxetanila, tiomorfolinila, imidazolidinila, tetrahidrotiofenila, dioxolanila, tetrahidrotiopiranila, dioxanila, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinila, ou tetrahidrofuranoila. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é não substituído ou substituído. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é não substituído. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é substituído. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é substituído com um ou dois ou três substitutos OR^{12}, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^7 é R^{11}, R^{11} é alquila que é substituído com OR^{12}, R^{12} é R^{16}, e R^{16} é alquila.

Em uma modalidade de Fórmula (V), R^{17} é R^{19} ou R^{21}. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^{17} é R^{19}, e R^{19} é heteroarila. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^{17} é R^{19}, e R^{19} é tiazolila. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^{17} é R^{21}, e R^{21} é alquinila. Em outra modalidade de Fórmula (V), R^{17} é R^{21}, e R^{21} é etinila.

Ainda outra modalidade se refere aos compostos tendo a Fórmula (V) que são

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

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-

ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{ [6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{ [2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{ [(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

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

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

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi) benzamida;

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

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

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

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

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

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

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

N-{[5-cloro-6-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}óxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-iloxi)

benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

N-{[5-cloro-6-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}metoxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

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

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-[(4-{[(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil] benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

N-({6-[(trans-4-carbamoilciclohexil)metoxi]-5-cloropiridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-cianociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

carboxilato 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil} piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}morfolina-4-metila;

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}-N-etil-N-metilmorfolina-4-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

N-[(3-cloro-4-{[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

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

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

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

N-[(5-cloro-6-{[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

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

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

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

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-ciano-4-{[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}fenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-{[3-nitro-4-(2-oxaespiro[3,5]non-7-ilmetoxi)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-{[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-{[3-nitro-4-({[(2S)-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil}amino)fenil]sulfonil} benzamida;

N-[(5-cloro-6-{[trans-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil]metóxi}piridin-3-il) sulfonil] -4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi) benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]fenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-({5-nitro-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil) benzamida;

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

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

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

N-({5-cloro-6-[(trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-

clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

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

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

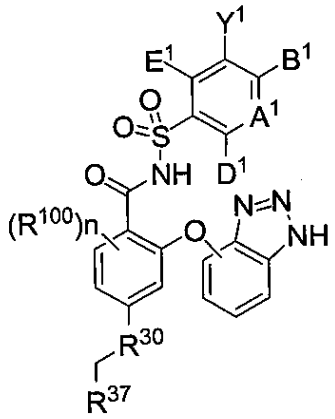
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-cloro-6-{[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]metoxi}piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-{[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi) benzamida; e os sais terapeuticamente aceitáveis,

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)-4-cianopiperidina-1-carboxamida; pró-fármacos, sais de pró-fármacos e metabólitos do mesmo.

Em outro aspecto, a presente invenção provê os compostos da fórmula (VI)



(VI)

e sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas, sais de pró-drogas e metabólitos dos mesmos,

em que A^1, B^1, D^1, E^1, Y^1, R^{30}, e R^{37} são como descritos aqui para a Fórmula (VI), n é 0, 1, 2, ou 3; descrevendo o número de substituintes de R^{26}, e R^{100} é tal como descrito para os substituintes em R^{26}.

Em uma modalidade da Fórmula (VI), A^1 é N. Em outra modalidade da Fórmula (VI), A^1 é $C(A^2)$. Em outra modalidade da Fórmula (VI), A^1 é $C(A^2)$, e A^2 é H.

Em uma modalidade da Fórmula (VI), B^1 é R^1, OR^1, SR^1, SO_2R^1, $NHC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, ou $C(O)NHR^1$. Em outra modalidade da Fórmula (VI), B^1 é NHR^1. Em outra modali-

dade da Fórmula (VI), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$, e A^2 é H. Em outra modalidade da Fórmula (VI), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, e A^2 é H. Em outra modalidade da Fórmula (VI), B^1 é OR^1. Em outra modalidade da Fórmula (VI), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$, e A^2 é H. Em outra modalidade da Fórmula (VI), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, e A^2 é H.

Em uma modalidade da Fórmula (VI), D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade da Fórmula (VI), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade da Fórmula (VI), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade da Fórmula (VI), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H. Em outra modalidade da Fórmula (VI), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, e D^1 e E^1 são H.

Em uma modalidade da Fórmula (VI), Y^1 é H, CN, NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, $NHC(O)R^{17}$, ou $C(O)NH_2$. Em outra modalidade da Fórmula (VI), Y^1 é NO_2. Em outra modalidade da Fórmula (VI), Y^1 é Cl. Em outra modalidade da Fórmula (VI), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é NO_2. Em outra modalidade da Fórmula (VI), B^1 é NHR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é NO_2. Em outra modalidade da Fórmula (VI), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é Cl. Em outra modalidade da Fórmula (VI), B^1 é OR^1, e A^1 é $C(A^2)$ ou N, A^2 é H, D^1 e E^1 são H, e Y^1 é Cl.

Em uma modalidade da Fórmula (VI), R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^1 é R^2, e R^2 é fenila.

Em uma modalidade da Fórmula (VI), R^1 é R^3, e R^3 é heteroaril. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^3 é triazolil.

Em uma modalidade da Fórmula (VI), R^1 é R^4. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^1 é R^4, e R^4 é cicloalquila. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^1 é R^4, e R^4 é ciclohexila. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^1 é R^4, e R^4 é heterocicloalquila. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^1 é R^4, e R^4 é 8-azabiciclo[3,2,1]octano, azetidinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, morfolinila, tetrahidropiranila, ou tetrahidrotiofenila. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^1 é R^4, e R^4 é heterocicloalquenila. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^1 é R^4, e R^4 é tetrahidropiridazinila.

Em uma modalidade da Fórmula (VI), R^1 é R^5. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^1 é R^5 e R^5 é alquila ou alquinila. Em outra modalidade a Fórmula (VI), R^1 é R^5 e R^5 é alquila que é não substituída. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^1 é R^5 e R^5 é alquila que é substituída com um ou dois ou três substituintes independentemente selecionados R^6, R^7, OR^7, SR^7, SO_2R^7, $N(R^7)_2$, OH, CN, CF_3, F, Cl, Br ou I. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^1 é R^5 e R^5 é alquila que é substituído com R^7.

Em uma modalidade da Fórmula (VI), R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11}. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^7 é R^8, e R^8 é fenila que é não fundido ou fundido com R^{8A}, e R^{8A} é heterocicloalcano. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^7 é R^8, e R^8 é fenila que é não fundido. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^7 é R^9, e R^9 é heteroarila. Em outra modalidade

da Fórmula (VI), R^7 é R^9, e R^9 é furanila, imidazolila, isotiazolila, isoxazolila, 1,2,3-oxadiazoila, 1,2,5-oxadiazolila, oxazolila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridinila, pirimidinila, pirrolila, tetrazolila, tiazolila, tiofenila, triazinila ou 1,2,3-triazolila. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^7 é R^9, e R^9 é piridinila, tiazolila, imidazoila, e 1,2,3-triazolil. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^7 é R^{10}, e R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^7 é R^{10}, e R^{10} é C_3, C_6, C_7 ou C_{10}-cicloalquila. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^7 é R^{10}, e R^{10} é ciclopropila, ciclohexila, biciclo[2,2,1]heptanila, ou adamantanila. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^7 é R^{10}, e R^{10} é morfolinila, piperazinila, piperidinila, tetrahidro-2H-piranila, 1,2-diidropiridinila, piranila, piridin-1(H)-ila, pirrolidinila, oxetanila, tiomorfolinila, imidazolidinila, tetrahidrotiofenila, dioxolanila, tetrahidrotiopiranila, dioxanila, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinila, ou tetrahidrofuranila Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^7 é R^{10}, e R^{10} é morfolinila, piperazinila, piperidinila, tetrahidro-2H-piranila, 1,2-diidropiridinila, pirrolidinila, oxetanila, tiomorfolinila, imidazolidinila, tetrahidrotiofenila, dioxolanila, tetrahidrotiopiranila, dioxanila, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a] piridinila, ou tetrahidrofuranila. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é não substituído ou substituído. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é não substituído. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é substituído. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^7 é R^{11}, e R^{11} é alquila que é substituído com um ou dois ou três substituintes independentemente selecionados de OR^{12}, F, Cl, Br ou I. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^7 é R^{11}, R^{11} é alquila que é substituído com OR^{12}, R^{12} é R^{16}, e R^{16} é alquila.

Em uma modalidade da Fórmula (VI), R^{17} é R^{19} ou R^{21}. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^{17} é R^{19}, e R^{19} é heteroarila. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^{17} é R^{19}, e R^{19} é tiazolil. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^{17} é R^{21}, e R^{21} é alquinila. Em outra modalidade da Fórmula (VI), R^{17} é R^{21}, e R^{21} é etinila.

Em ainda outra modalidade Benzotriazol pertence a compostos possuindo a Fórmula (V) que são

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil) sulfonil] benzamida;

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

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

2-(1H-benzotriazol-4-iloxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-

il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-iloxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil} benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-iloxi)-N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil) metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il) benzamida; e os sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas, sais de pró-drogas e metabólitos dos mesmos.

Composições Farmacêuticas, Terapias de Combinação, Métodos de Tratamento, e Administração

Outra modalidade compreende as composições farmacêuticas compreendendo um composto tendo a fórmula (I) e um excipiente.

Ainda outra modalidade compreende métodos de tratamento de câncer em um mamífero compreendendo administrar ao mesmo uma quantidade terapeuticamente aceitável de um composto tendo a fórmula (I).

Ainda outra modalidade compreende métodos de tratamento de doença autoimune em um mamífero compreendendo administrar ao mesmo uma quantidade terapeuticamente aceitável de um composto tendo a fórmula (I).

Ainda outra modalidade às composições para tratar doenças durante o qual de proteínas antiapoptóticas Bcl-2 são expressas, as ditas composições compreendendo um excipiente e uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto tendo a fórmula (I).

Ainda outra modalidade pertence aos métodos de tratamento de doença em um paciente durante o qual proteínas antiapoptóticas Bcl-2 são expressas, os ditos métodos compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto tendo a fórmula (I).

Ainda outra modalidade pertence às composições para tratar de câncer de bexiga, câncer cerebral, câncer de mama, câncer da medula óssea, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, câncer colorretal, câncer do esôfago, câncer hepatocelular, câncer linfoblástico, linfoma folicular, malignâncias de linfoide de origem da célula T ou célula B, melanoma, leucemia mieloide, mieloma, câncer oral, câncer do ovário, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer da próstata, câncer de pulmão de células pequenas ou câncer do baço, as ditas composições compreendendo um excipiente e a quantidade terapeuticamente eficaz do composto tendo a fórmula (I).

Ainda outra modalidade pertence aos métodos de tratamento de câncer de bexiga, câncer cerebral, câncer de mama, câncer da medula óssea, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, câncer colorretal, câncer do esôfago, câncer hepatocelular, câncer linfoblásti-

co, linfoma folicular, malignâncias linfoide de origem de células T ou células B, melanoma, leucemia mieloide, mieloma, câncer oral, câncer do ovário, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer da próstata, câncer de pulmão de células pequenas ou câncer do baço em um paciente, os ditos métodos compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto tendo a fórmula (I).

Ainda outra modalidade pertence às composições para tratar doenças durante o qual são expressas as proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, as ditas composições compreendendo um excipiente e a quantidade terapeuticamente eficaz do composto tendo a fórmula (I) e a quantidade terapeuticamente eficaz de um agente terapêutico ou mais de um agente terapêutico.

Ainda outra modalidade pretence a métodos de tratar a doença em um paciente durante o qual são expressas as proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, os ditos métodos compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto tendo a fórmula (I) e a quantidade terapeuticamente eficaz de um agente terapêutico adicional ou mais de um agente terapêutico adicional.

Ainda outra modalidade pertence às composições para tratar câncer de bexiga, câncer cerebral, câncer de mama, câncer da medula óssea, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, câncer colorretal, câncer do esôfago, câncer hepatocelular, câncer linfoblástica, linfoma folicular, malignâncias de linfoide de origem de célula T ou célula B, melanoma, leucemia mielóide, mieloma, câncer oral, câncer do ovário, câncer de pulmão de células não pequenas, leucemia linfocítica crônica, mieloma, câncer da próstata, câncer de pulmão de células pequenas ou câncer do baço, as ditas composições compreendendo um excipiente e a quantidade terapeuticamente eficaz do composto tendo a fórmula (I) e a quantidade terapeuticamente eficaz de um agente terapêutico adicional ou mais de um agente terapêutico adicional.

Ainda outra modalidade pertence a métodos de tratar câncer de bexiga, câncer cerebral, câncer de mama, câncer da medula óssea, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, câncer colorretal, câncer do esôfago, câncer hepatocelular, câncer linfoblástica, linfoma folicular, malignâncias de linfoide de origem de célula Tl ou célula B, melanoma, leucemia mieloide, mieloma, câncer oral, câncer do ovário, câncer de pulmão de células não pequenas, leucemia linfocítica crônica, mieloma, câncer da próstata, câncer de pulmão de células pequenas ou câncer do baço em um paciente, os ditos métodos compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto tendo a fórmula (I) e a quantidade terapeuticamente eficaz de um agente terapêutico adicional ou mais de um agente terapêutico adicional.

Metabólitos de compostos tendo a Fórmula I, produzidos em processos metabólicos in vitro ou in vivo, podem também utilidade para tratar doenças associadas com a proteína

Bcl-2 antiapoptótica.

Certos compostos precursors que podem ser metabolizados in vitro ou in vivo pára formar compostos tendo a Fórmula I podem também ter utilidade para tratar doenças associadas com a expressão da proteína Bcl-2 antiapoptótica.

Os compostos tendo a Fórmula I podem existir como sais de adição, sais básicos de adição ou Zwitterion. Os sais dos compostos são preparados durante isolamento ou purificação seguinte dos compostos. Os sais de adição dos compostos são aqueles derivados a partir da reação dos compostos com um ácido. Por exemplo, o acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bezenossulfonato, bisulfato, butirato, camforato, camforsufonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, bromidrato, iodato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilenessulfonato, metanessulfonato, naftilenessulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartarato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, paratoluenessulfonato, e sais de undecanoato dos compostos e pró-drogas dos mesmos são contemplados como sendo envolvidos por esta invenção. Sais básicos de adição dos compostos são aqueles derivados a partir da reação dos compostos com o hidróxido, carbonato ou bicarbonato de cátions tais como lítio, sódio, potássio, cálcio e magnésio..

Os compostos tendo a Fórmula I podem ser administrados, por exemplo, bocalmente, oftalmologicamente, oralmente, osmoticamente, parenteralmente (intramuscularmente, intraperitonealmente, intraexternamente, intravenosamente, subcutaneamente), retalmente, topicamente, transdermicamente, ou vaginalmente.

Quantidades terapeuticamente eficazes de compostos tendo a Fórmula I dependente do recipiente do tratamento, o distúrbio sendo tratado e a gravidade do mesmo, a composição contendo o composto, o tempo de administração, a via de administração, a duração do tratamento, a potência do composto, sua taxa de clareza e se outro fármaco é coadministrado ou não. A quantidade de um composto desta invenção tendo a Fórmula I usada para fazer uma composição a ser administrada diariamente a um paciente em uma dose única ou em doses divididas é de cerca de 0,03 a cerca de 200 mg/kg em peso do corpo. As composições de dose única contêm estas quantidades ou uma combinação de submúltiplos das mesmas.

Os compostos tendo a Fórmula I podem ser administrados com ou sem um excipiente. Os excipientes incluem, por exemplo, materiais de encapsulamento ou aditivos tais como aceleradores de absorção, antioxidantes, aglutinantes, tampões, agentes de revestimento, agentes corantes, diluentes, agentes desintegrantes, emulsificantes, extensores, preechedores, agentes aromatizantes, umectantes, lubrificantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de liberação, agentes esterilizantes, adoçantes, solubilizantes, agentes

umectantes e misturas dos mesmos.

Excipientes para preparações de composições compreendendo um composto tendo a fórmula I a ser administrado oralmente em forma de dosagem sólida incluem, por exemplo, agar, ácido algínico, hidróxido de alumínio, álcool benzílico, benzoato de benzila, 1,3 butileno glicol, carbômeros, óleo de rícino, celulose, acetato de celulose, manteiga de cacau, amido de milho, óleo de milho, óleo de semente de algodão, transpovidona, diglicerídeos, etanol, etil celulose, laureado de etila, oleato de etila, ésteres de ácidos graxos, gelatina, óleo de gérmen, glucose, glicerol, óleo de amendoim, hidroxipropilmetil celulose, isopropanol, solução salina isotônica, Lactose, hidróxido de magnésio, estearato de magnésio, malte, manitol, monoglicerídeos, óleo de oliva, óleo de amendoim, sais de fosfatos de potássio, amido de batata, povidona, propileno glicol, solução de Ringer, óleo de cártamo, óleo de gergelim, carboximetilcelulose de sódio, sais de fosfatos de sódio, lauril sulfato de sódio, sódio, sorbitol, óleo de soja, ácido esteárico, estearil fumarato, sacarose, agentes tensoativos, talco, tragacanto, álcool tetrahidrofurfurílico, triglicerídeos, água, e misturas dos mesmos. Excipientes para preparações de composições compreendendo um composto desta invenção tendo Fórmula I a ser administrados oftalmologicamente ou oralmente de forma de dosagem líquida incluem, por exemplo, 1,3-butileno glicol, óleo de rícino, óleo de milho, óleo de semente de algodão, etanol, ésteres de ácidos graxos de sorbitano, gérmen, óleo de amendoim, glicerol, isopropanol, óleo de oliva, polietileno glicóis, propileno glicol, óleo de sésamo, água e misturas dos mesmos. Excipientes para preparação de composições compreendendo um composto desta invenção tendo a Fórmula I a ser administrados osmoticamente incluem, por exemplo, clorofluorohidrocarbonetos, etanol, água e misturas dos mesmos. Excipientes para preparação de composições compreendendo um composto desta invenção tendo a Fórmula I a ser administrados parenteralmente incluem, por exemplo, 1,3-butanediol, óleo de rícino, óleo de milho, óleo de semente de algodão, dextrose, óleo de gérmen, óleo de amendoim, lipossomas, ácido oleico, azeite, óleo de amendoim, solução de Ringer, óleo de cártamo, óleo de sésamo, óleo de soja, solução isotônica USP UO de cloreto de sódio, água e misturas dos mesmos. Excipientes para preparação de composições compreendendo um composto desta invenção tendo a Fórmula I a ser administrados retalmente ou vaginalmente incluem, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, cera e misturas dos mesmos.

Compostos tendo a Fórmula (I) são esperados ser usados com agentes de alquilação, inibidores de angiogênese, anticorpos, antimetabólitos, antimitóticos e antiproliferativos, antivirais, os inibidores da quinase aurora, outros inibidores promotores de apoptose (por exemplo, Bcl xL, Bcl-w e Bfl-1), ativadores da via de receptor de morte, inibidores quinase Bcr-Abl, anticorpos BiTE (acoplador de células T biespecífico), os conjugados de medicamentos com anticorpos, modificadores de resposta biológica, inibidores da quinase depen-

dente ciclo, inibidores de ciclo celular, ciclooxigenase-2, DVDs, inibidores dos receptores de homólogos de leucemia oncogene viral (ErbB2), inibidores do fator de crescimento, inibidores 90 (HSP) da proteína de choque térmico, inibidores da histona deacetilase (HDAC), terapias hormonais, imunológicos, inibidores dos inibidores da proteínas apoptose (IAPs), antibióticos, inibidores da quinase intercalante, inibidores cinesina, inibidores de JAK2, inibidores da rapamicina de mamífero alvo, microRNA, inibidores de quinase ativada regulamentados por sinal extracelular misógino, proteínas de ligação multivalentes, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), inibidores poli ADP (difosfate adenosina)-ribose polimerase (PARP), quimioterápicos de platina, inibidores quinase tipo polo (PLK), inibidores de fosfoinositide-3-quinase (PI3K), e inibidores de proteassoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, os inibidores dos receptores de tirosina quinase, alcalóides de plantas etinoides / deltoides, ácidos ribonucleicos (siRNAs) inibitórios pequenos, inibidores da topoisomerase, inibidores de ligase ubiquitina, e os semelhantes, e em combinação com um ou mais destes agentes.

Anticorpos BiTE são anticorpos bi-específicos que direcionam as células T a atacar as células de câncer ligando simultaneamente as duas células. A célula T então ataca a célula de câncer alvo. Exemplos de anticorpos BiTE incluem adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) e os similares. Sem ser limitado pela teoria, um dos mecanismos em que as células T eliciam a apoptose das células de câncer alvo e por exocitose de componentes granulares citolíticos, que incluem perforin e granzime B. A este respeito, Bcl-2 foi mostrado para atenuar a indução de apoptose por ambas perforin e granzime B. Estes dados sugerem que a inibição de Bcl-2 poderia aumentar os efeitos citotóxicos eliciados pelas células T quando almejadas para células de câncer (V.R. Sutton, D.L. Vaux e J.A. Trapani, *J. of Immunology* 1997, 158 (12), 5783).

SiRNAs são moléculas tendo base de RNA endógeno ou nucleotídeos quimicamente modificados. As modificações não abolem a atividade cellular, mas ao invés, transmitem estabilidade aumentada e/ou poténcia celular aumentada. Exemplos de modificações químicas incluem grupos fosforotioato, 2'-deoxinucleotídeo, riblocnucleotídeos contendo 2'-OCH_3, 2'-F-ribonucleotídeos, ribonucleotídeos 2'-metoxietila, combinações dos mesmos e similares. O siRNA pode ter comprimentos variáveis (por exemplo, 10 a 200 bps) e estruturas (por exemplo, grampos de cabelo, fios único / duplo, protuberâncias, cortes / lacunas, inadequações) e são processados em células para prover para fornecer o silenciamento do gene ativo. Um siRNA (dsRNA) de cadeia dupla pode ter o mesmo número de nucleotídeos em cada cadeia (extremidades planas) ou extremidades assimétricas (inclinações). As inclinações de 1-2 nucleotídeos podem ser apresentadas no sentido da cadeia e/ou no sentido contrário, bem como apresentadas nas extremidades 5'- e/ ou 3'- de uma cadeia dada. Por exemplo, siRNAs deMcl-1 alvo foram mostrados para aumentar a atividade de ABT-263,

(isto é, N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bezenosulfonamida) ou ABT-737 (isto é, 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-nitrobezenosulfonamida) em múltiplas linhagens de células de tumores (Tse et. al, *Cancer Research* 2008, 68(9), 3421 e referências neste).

Proteínas ligantes multivalentes são proteínas ligantes compreendendo dois ou mais locais de antígenos ligantes. Proteínas ligantes multivalentes são produzidas para ter os três ou mais locais de antígenos ligantes e são geralmente anticorpos de ocorrência não natural. O termo "proteína ligante multiespecífica" significa uma proteína ligante capaz de ligar dois ou mais alvos relacionados ou não relacionados. As proteínas ligantes de domínio variável duplo (DVD) são proteínas ligantes tetravalentes ou multivalentes compreendendo dois ou mais locais de antígenos ligantes. Tais DVDs podem ser monoespecíficos (isto é, capaz de ligar um agente) ou multiespecífico (isto é, capaz de ligar dois ou mais antígenos). As proteínas ligantes de DVD compreendendo dois polipeptídios de DVD de cadeia pesada e dois polipeptídios de DVD de cadeia leve são referidos como DVD Ig's. Cada metade de DVD Ig compreende um polipeptídio de DVD de cadeia pesada, um polipeptídio de DVD de cadeia leve, e dois locais de antígenos ligantes. Cada local de antígeno ligante possui um domínio variável de cadeia pesada e um domínio variável de cadeia leve com um total de 6 CDRs envolvidos em um antígeno ligante por local de antígeno ligante. DVDs multiespecíficos incluem proteínas ligantes de DVD que ligam DLL4 e VEGF, ou C-met e EFGR ou ErbB3 e EGFR.

Agentes de alquilação incluem altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustino, brostallicina, busulfan, carboquono, carmustina (BCNU), cloroambucil, CLORETAZINE® (laromustino, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalan, mitobronitol, mitolactol, nimustine, N-óxido de mostarda de nitrogênio, ranimustine, temozolomide, tiotepa, TREANDA® (bendamustine), treosulfan, rofosfamida e similares.

Inibidores de angiogênese incluem inibidores de tirosina quinase específica do receptor endotelial (Tie-2), inibidores do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR), inibidores do receptor do fator de crescimento da insulina-2 (IGFR-2), inibidores de matriz metaloproteínaase-2 (MMP-2), inibidores de matriz metaloproteínaase-9 (MMP-9), inibidores do receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inibidores de quinase tirosina do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) e similares.

Antimetabólitos incluem ALIMTA® (pemetrexed disodium, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabine, cita-

rabine, citarabine ocfosfato, citosina arabinoside, decitabine, deferoxamine, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β -D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabine, etnilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracil sozinha ou em combinação com leucovorin, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiurea, ALKERAN®(melfalan), mercaptopurine, 6-mercaptopurine ribosi-
5 de, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabine, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatin, raltitrexed, Ribavirin, triapine, trimetrexato, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabine, UFT e similares.

Antivirais incluem ritonavir, hidroxicloroquina e simlares.

Inibidores da quinase aurora incluem ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, ini-
10 bidores da quinase aurora específica de A, inibidores da quinase aurora específica de B, e inibidores da quinase aurora específica de pan e similares.

Os inibidores da proteína Bcl-2 incluem AT-101 ((-)gossipol), GENASENSE® (G3139 ou oblimersen (oligonucleotídeo de antissentido almejando Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-
15 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobezenosulfonamida) (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil) bezenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) e similares.

Inibidores de quinase Bcr-Abl incluem DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC®
20 (imatinib) e similares.

Inibidores de CDK incluem AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, FA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitine), ZK-304709 e similares.

Inibidores de COX-2 incluem ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdeco-
25 xib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) e similares.

Inibidores de EGFR incluem ABX-EGF, immunoliposomas anti-EGFR, vacina EGF,
30 EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticorpos, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib ou OSI-774), TP-38, proteína de fusão de EGFR, TYKERB® (lapatinib) e simlares.

Inibidores do receptor de ErbB2 incluem CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacina HER2),
35 APC-8024 (vacina HER-2), anticorpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, AS HER2 anticorpos biespecíficos trifuncionais, mAB AR-209, mAB 2B-1 e similares.

Inibidores de deacetilase histone incluem depsipeptídio, LAQ-824, MS-275, tra-

poxin, ácido uberoilanilide hidroxâmico (SAHA), TSA, ácido valpróico e similares.

Inibidores de HSP-90 incluem 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (anticorpo recombinante humano para HSP-90), NCS-683664, PU24FCl, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 e similares.

Inibidores de inibidores de proteínas apoptóticas incluem HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 e similares.

Fármacos de anticorpos conjugados incluem anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 e similares.

Ativadores de caminho do receptor de morte incluem TRAIL, anticorpos ou outros agentes que almejam TRAIL ou receptores de morte (por exemplo, DR4 e DR5) tal como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 e trastuzumab.

Inibidores de quinase incluem inibidores de Eg5 tais como AZD4877, ARRY-520; inibidores CENPE tais como GSK923295A e similares.

Inibidores JAK-2 incluem CEP-701 (lesaurtinib), XL019 e INCB018424 e similares.

Inibidores MEK incluem ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 e similares.

Inibidores mTOR incluem AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicin, temsirolimus, inibidores ATP-competitivo TORC1/TORC2, incluindo PI-103, PP242, PP30, Torin 1 e similares.

Fármacos anti-inflamatórios não esteroidal incluem AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetono), FELDENE® (piroxicam), ibuprofen cream, ALEVE® (naproxeno) e NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenac), INDOCIN® (indometacin), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetin), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozin) e similares.

inibidores PDGFR incluem C-451, CP-673, CP-868596 e similares.

Quimioterápicos de platina incluem cisplatina, ELOXATIN® (oxaliplatin) eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, PARAPLATIN® (carboplatin), satraplatin, picoplatin e similares.

Inibidores de quinase tipo Polo incluem BI-2536 e similares.

Inibidores de quinase Fosfoinositide-3 (PI3K) incluem wortmannin, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 e similares.

Análogos de trombospondina incluem ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 e similares.

Inibidores VEGFR incluem AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (uma ribozima que inibe a angiogênese (Ribozima Farmacêutica (Boulder, CO.) e Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), anticorpos específicos de ErbB3, anticorpos específicos de BSG2, anticorpos específicos de DLL4 e anticorpos específicos de C-met, e similares.

Os antibióticos incluem antibióticos intercalantes, aclarubicin, actinomycin D, amrubicin, annamicin, adriamicin, BLENOXANE® (bleomicin), daunorubicin, CAELYX® ou MYOCET® (doxorubicin liposomal), elsamitrucin, epirbucin, glarbuicin, ZAVEDOS® (idarubicin), mitomicin C, nemorubicin, neocarzinostatin, peplomicin, pirarubicin, rebeccamicin, stimalamer, streptozocin, VALSTAR® (valrubicin), zinostatin e similares.

Inibidores de topoisomerase incluem aclarubicin, 9-aminocamptotecin, amonafide, amsacrine, becatecarin, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR® (cloridrato de irinotecan), camptotecin, CARDIOXANE® (dexrazoxine), diflomotecan, edotecarin, ELLENCE® ou FARMORUBICIN® (epirubicin), etoposide, exatecan, 10-hidroxicamptotecin, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrone, oratecin, pirarbucin, pixantrone, rubitecan, sobuzoxane, SN-38, tafluposide, topotecan e similares.

Anticorpos incluem AVASTIN® (bevacizumab), anticorpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), IGF1R-specific antibodies, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, anticorpos tipo I e II de CD20 e similares.

Terapias hormonais incluem ARIMIDEX® (anastrozole), AROMASIN® (exemestane), arzoxifene, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetrorelix), degarelix, deslorelin, DESOPAN® (trilostane), dexamethasone, DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifene), AFEMA™ (fadrozole), FARESTON® (toremifene), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozole), formestane, glicocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (carbonato de sevelamer), lasofoxifene, acetato de leuprolide, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristone), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrato de tamoxifen), PLENAXIS™ (abarelix), prednisone, PROPECIA® (finasteride), rilostane, SUPREFACT® (buserelin), TRELSTAR® (hormônio de liberação do hormônio luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante de Histrelina), VETORIL® (trilostano ou modrastano), ZOLADEX® (fosrelin, goserelin) e similares.

Deltoides e retinoides incluem seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinide, PANRETIN® (aliretinoin), ATRAGEN® (tretinoina lipossomal), TARGRETIN® (bexarotene), LGD-1550 e similares.

PARP inibidores include ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 e similares.

Alcaloides de plantas incluem, mas não estão limitados a, vincristina, vinblastine, vindesina, vinorelbina e similares.

inibidores de Proteasome incluem VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 e similares.

Exemplos imunológicos incluem interferons e outros agentes de imunoelevação. Interferons incluem interferon alfa, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon beta, interferon gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferon gamma-1b) ou interferon gamma-n1, combinações dos mesmos e similares. Outros agents incluem ALFAFERONE®,(IFN-α), BAM-002 (glutationa oxidizado), BEROMUN® (tasonermin), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno citotóxico de linfócito 4), decarbazina, denileukin, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, interferon de leucócito alfa, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacina melanoma, mitumomab, molgramostim, MILOTARG™ (gemtuzumab ozogamicin), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleukin, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (immunotherapeutic, Lorus Farmaceuticals), Z-100 (Substância específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleukin), ZADAXIN® (timalfasin), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) e similares.

Modificadores de resposta biológica são agentes que modificam os mecanismos de defesa organismos vivos ou respostas biológicas, tais coo sobrevivência, crescimento e diferenciação de células do tecido para direcioná-las a ter atividade antitumor e incluem krestin, lentinan, sizofiran, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex e similares.

Análogos de pirimidina incluem citarabina (ara C ou Arabinoside C), citosina arabinoside, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabine), 5-FU (5-fluorouracil), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATIL™ (triacetiluridina troxacitabine) e similares.

Análogos de purine incluem LANVIS® (tioguanina) e PURI-NETHOL® (mercaptopurine).

Agentes antimitóticos incluem batabulin, epothilone D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil) amino)piridin-3-il)-4-metoxibezenossulfonamida, ixabepilone (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilone, XRP-9881 (larotaxel), vinflunine, ZK-EPO (epotilona sintética) e similares.

Inibidores de ligase Ubiquitin incluem, inibidores MDM2, tais como nutlins, inibidores NEDD8 tais como MLN4924 e similares.

Os compostos desta invenção podem também ser usados como radiosensibilizado-

res que melhoram a eficácia da radioterapia. Exemplos da radioterapia incluem a radioterapia externa, teleterapia, braquiterapia e radioterapia de fonte selada, e não selada e similares.

Adicionalmente, os compostos tendo a Fórmula (I) podem ser combinados com outros quimioagentes terapêuticos tais como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inibidor transferase de farnesila), ADVEXIN® (vacina Ad5CMV-p53), ALTOCOR® ou MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (pole I:pole C12U, um RNA sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrônico), arglabin, L-asparaginase, atamestane (1-metil-3,17-diona-androsta-1 ,4-dieno), AVAGE ® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combreastatina) BEC2 (mitumomab), OU cachexin caquectina (fator de necrose tumoral), canvaxin (vacina), CEAVAC® (vacina contra câncer), CELEUK® (celmoleucina), CEPLENE® (cloridrato de histamina), CERVARIX® (vacina contra o papilomavírus humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristine (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatin A4P, DAB(389)EGF (domínios e catalíticos de translocação da toxina de difteria fundidos através de um ligante His-Ala para fator de crescimento epidérmico humano) ou TransMID-107R™ (toxinas de difteria), dacarbazino, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenono-4-acético (DMXAA), eniluracil, EVIZON™ (lactato de esqualamina), DIMERICINE® (T4N5 loção de lipossoma), discodermolide, DX-8951f (mesilato de exatecano), enzastaurin, EPO906 (epitilona B), GARDASIL® (papilomavírus humano quadrivalente (Tipos 6, 11, 16, 18) vacina recombinante), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacina conjugada de gangliosídeo), GVAX ® (vacina contra o câncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxicarbamida, ácido ibandrônico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (besudotox cintredecina), exotoxina IL-13-pseudomona, interferon-α, interferon-γ, JUNOVAN™ ou MEPACT™ (mifamurtide), lonafarnib, 5,10-metilenetetrahidrofolato, miltefocina (hexadecilfosfocloline), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (uma enzima ribonuclease), ONCOFAGE® (vacina de tratamento de melanoma), ONCOVAX® (Vacina IL-2), ORATHECIN™ (rubitecano), OSIDEM® (fármacos de células baseadas em anticorpos), OVAREX® MAb (anticorpo monoclonal de murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas aglocona proveniente de ginseng compreendendo 20(S)protopanaxadiol (aPPD) e 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacina investigatória de câncer), pegaspargase, PEG Interferon A, fenoxodiol, procarbazina, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomide), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotide), SORIATANE® (acitretina), staurosporine (Streptomices staurosporos), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexarotene), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifene, TEMODAR® (temozolomide), tesmilifene, thalidomide, THERATOPE® (STn-KLH), timitaq (diicloridrato de 2-amino-3,4-diidro-6-metil-4-oxo-5-(4-

piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovetor: veiculo de DNA contendo o gene para fator-α de necrose de tumor), TRACLEER® ou ZAVESCA® (bosentan), tretinoin (Retin-A), tetrandrine, TRISENOX® (trióxido arsênico), VIRULIZIN®, ukrain (derivado de alcaloides provenientes de plantas celandina maiores), vitaxin (anticorpor anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinium), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedin), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendrônico), zorubicin e similares.

Dados

A determinação da utilidade de compostos tendo a Fórmula I como ligantes e inibidores de proteínas Bcl-2 e Bcl-xL antiapoptóticas foi desempenhada usando o teste de transferência de energia de ressonância de fluorescência resolvida por tempo (TR-FRET). Anticorpo Tb-anti-GST foi comprador de Invitrogen (Catalog No. PV4216).

Síntese de Sonda

Todos os agents foram usados como obtidos do vendedor a menos que especificado de outra forma. Peptídeos reagentes de síntese, incluindo diisopropiletilamina (DIEA), diclorometano (DCM), N-metilpirrolidona (NMP), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3- hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HBTU), N-hidroxibenzotriazol (HOBt) e piperidina foram obtidos a partir de Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA ou American Bioanalytical, Natick, MA. Cartuchos de aminoácido 9-Fluorenilmetiloxicarbonila (Fmoc) pré-carregados (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Fe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmor-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) foram obtidos a partir de ABI ou Anaspec, San Jose, CA. A resina de síntese peptídica (resina Fmoc-Rink MBHA amida) e Fmoc-Lys(Mtt)-OH foram obtidas a partir de Novabiochem, San Diego, CA. Isômero único de ester de 6-carboxifluorescein succinimidila (6-FAM-NHS) foi obtido a partir de Anaspec. Ácido Trifluoroacético (TFA) foi obtido a partir de Oakwood Products, West Columbia, SC. Tioanisol, fenol, triisopropilsilano (TIS), 3,6-dioxa-1,8-octaneditiol (DODT) e isopropanol foram obtidos a partir de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. O espectro de massa de ionização de desabsorbção a laser assistido por Matriz (MALDI-MS) foi registrado em Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Os espectros de eletropulverização de massa (ESI-MS) foram registrados em Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) em ambos os modos de íon positivo e negativo.

Procedimento Geral para Síntese de Peptídeo de Fase Sólida (SPPS)

Os peptídeos foram sintetizados com, no máximo, 250 µmol de resina / vaso pré-carregada Wang em um sintetizador de peptídeo ABI 433A usando ciclos de acoplamento de escala de 250 µmol Fastmoc™. Cartuchos pré-carregados contendo 1 mmol de aminoá-

cido Fmoc padrão, exceto para a posição de ligação do fluoroforo, onde 1 mmol Fmoc-Lys(Mtt)-OH foi colocado no cartucho, foram usados com monitoramento de retorno de condutividade. A acetilação do terminal N foi acompanhada usando 1 mmol de ácido acético em um cartucho sob condições de acoplamento padrão.

Remoção de 4-Metiltritila (Mtt) de Lisina

A resina proveniente do sintetizador foi lavada três vezes com diclorometano e mantida úmida. 150 mL de 95:4:1 diclorometano : triisopropilsilano : ácido trifluoroacético foi deixado fluir através do leito de resina durante 30 minutos. A mistura transformada profundamente em amarelo, em seguida, desapareceu a amarelo pálido. 100 mL de DMF foi deixado fluir através do leito durante 15 minutos. A resina foi então lavada três vezes com DMF e filtrada. Testes de ninhidrina mostraram um sinal forte para amina primária.

Rotulação de Resina com 6-Carboxifluorescein-NHS (6-FAM-NHS)

A resina foi tratada com 2 equivalentes de 6-FAM-NHS em 1% DIEA/DMF e agitada ou agitada à temperatura ambiente durante a noite. Quando completa, a resina foi escorrida, lavada três vezes com DMF, três vezes com (1% metanol e DCM 1%) e seca para prover uma resina laranja que foi negativa em teste da ninidrina.

Procedimento geral para desproteção e clivagem de Peptídeo ligado à Resina

Os peptídeos foram clivados da resina por agitação durante 3 horas à temperatura ambiente, em um cocktail de clivagem que consiste em 80% de TFA, 5% Água, tioanisole 5%, fenol a 5%, TIS 2,5%, E EDT 2,5% (10 mL/0,1 g de resina). A resina foi removida por filtração e lavagem duas vezes com TFA. O TFA foi evaporado a partir dos filtrados, e o produto foi precipitado com éter (10 mL/0,1 g de resina), recuperado por centrifugação, lavado duas vezes com éter (10 mL/0,1 g de resina) e seco para dar o peptídeo bruto.

Procedimento Geral para a purificação de Peptídeos

Os peptídeos brutos foram purificados em um software de análise de execução tando sistema Unipoint de HPLC Gilson preparativo (Gilson, Inc., Middleton, WI) em uma coluna de compressão radial contendo dois segmentos de 25 / 100 mm embalados com partículas Delta-Pak C18 - 15 uM com 100 um e tamanho de poro eluída com um dos métodos de gradiente listados abaixo. Um a dois mililitros de solução de peptídeo bruto (10 mg / mL em 90% DMSO / Água) foi purificado por injeção. Os picos contendo o(s) produto (s) a partir de cada corrida foram reunidos e liofilizados. Todos os ensaios foram executados preparados a 20 mL / min com eluentes como tampão A: 0,1% de TFA-Água e tampão B: acetonitrila.

Procedimento Geral para análise HPLC

HPLC analítica foi realizada em um sistema da série Hewlett-Packard 1200 com detector de diodos, e o detector Hewlett-Packard 1046A de execução de fluorescência HPLC 3D versão do software ChemStation A.03.04 (Hewlett-Packard. Palo Alto, CA) em uma coluna de 4,6 250 milímetros YMC embalado com partículas de 5 ODS-AQ iM com um tamanho

de 120 e um poro eluído com um dos métodos de gradiente enumerados a seguir, depois pré-equilibrando nas condições de partida durante 7 minutos. Os eluentes foram Tampão A: 0,1% de TFA-Água e tampão B: acetonitrila. A taxa de fluxo para todos os gradientes foi de 1 mL / min.F-Bak: teste de peptídeo: Acetil--(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO: 2) INR-NH_2

A resina Fmoc-Rink MBHA de amida foi estendida usando o procedimento de síntese de peptídeo geral para prover o peptídeo ligado à resina protegido (1,020 g). o grupo Mtt foi removido, rotulado com 6-FAM-NHS e clivado e desprotegido como descrito aqui acima para prover o produto bruto como um sólido laranja (0,37 g). Este produto foi purificado por RP-HPLC. As frações através do pico principal foram testadas por RP-HPLC analítico, e as frações puras foram isoladas e liofilizadas, com o pico principal provendo o composto de título (0,0802 g) como um sólido amarelo; MALDI-MS m/z = 2137.1 ($(M+H)^+$).

Síntese Alternativa de Teste de Peptídeo F-Bak: Acetil--(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)- -(SEQ ID NO: 2) INR-NH_2

O peptídeo protegido foi montado em 0,25 mmol Fmoc-Rink de resina amida MBHA (Novabiochem) em uma execução do sintetizador automatizado do biossistema aplicado 433A Fastmoc™ acoplando ciclos usando cartuchos de aminoácidos de 1 mmol pré-carregados, exceto para lisina rotulada de fluoresceina(6-FAM), onde 1 mmol Fmoc-Lys(4-metiltritil) foi pesado dentro do cartucho. O grupo acetila de terminal N foi incorporado colocando ácido acético 1 mmol em um cartucho e acoplando conforme descrito acima. A remoção seletiva do grupo 4-metiltritila foi acompanhada com uma solução de 95:4:1 DCM:TIS:TFA (v/v/v) deixada fluir através da resina por 15 minutes, seguido por resfriamento brusco com um fluxo de dimetilformamida. Isômero único de 6-carboxifluorescein-NHS foi reagido com a cadeia lateral de lisina em 1% DIEA em DMF e confirmada completa por teste de ninhidrina. O peptídeo foi clivado a partir da resina e as cadeias laterais desprotegidas tratando com 80:5:5:5:2.5:2.5 TFA:água: fenol: tioanisol:triisopropilsilano: 3,6-dioxa-1,8-octaneditiol (v/v/v/v/v/v), e o peptídeo bruto foi recuperado por precipitação com dietil éter. O peptídeo bruto foi purificado por Cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa, e sua pureza e identidade foram confirmadas por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa analítica e espectrometria de massa de dessorção assistido por matriz (m/z = 2137.1 ($(M+H)^+$)).

Ensaio de Transferência de Energia de Ressonância por Tempo Resolvido (TR-FRET)

Os compostos representatives foram serialmente diluídos em sulfóxido de dimetila (DMSO) partindo de 50 μM (2× concentração de partida; 10% DMSO) e 10 μL foram transferidos em uma placa de 384 cavidade. A seguir 10 μL de uma mistura de proteína/teste/anticorpo foi adicionado à cavidade nas concentrações finais listadas na tabela 1.

Tabela 1. Proteína, Teste e Anticorpo usados para Ensaios TR-FRET

Proteína	Teste	Proteína (nM)	Teste (nM)	Anti-corpo	Anticorpo (nM)
GST-Bcl-2	F-Bak(SEQ. ID. No. 1) (GQVGRQLAIIGDK(6-FAM) (SEQ ID No.2) INR-amida)	1	100	Tb-anti-GST	1
GST-Bcl-X_L	F-Bak(SEQ. ID. No. 1) (GQVGRQLAIIGDK(6-FAM) (SEQ ID No.2)INR-amida)	1	100	Tb-anti-GST	1

6-FAM = 6- carboxifluoresceína.; Tb = terbium; GST = S-transferase glutationa

As amostras foram então misturadas em um misturador por 1 minuto e incubadas por um adicional de 3 horas em temperatura ambiente. Para cada ensaio, o teste /anticorpo e proteína/teste/anticorpo foram incluídos em cada placa de ensaio como controles negativo e positivo, respectivamente. A fluorescence foi medida em Envision (Perkin Elmer) usando um filtro de excitação 340/35 nm e 520/525 (peptídeo F-Bak) e filtros emissores 495/510 nm (anticorpo de anti-histamina rotada Tb).

As constantes de inibição (K_i) para compostos de acordo com a invenção e ABT-737, e a razão dos ligantes seletivamente (Bcl-X_L K_i:Bcl-2 K_i) para cada são mostradas na tabela 2 abaixo. A constante de inibição (K_i) é a constante de dissociação de um complexo de inibidor / enzima ou um complexo de proteína/molécula pequena, em que a molécula pequena é um ligante de inibição de uma proteína para outra proteína ou peptídeo. Onde K_i para um composto é representado como ">" (maior que) certo valor numérico. É pretendido entender que o valor de afinidade de ligante (por exemplo, for Bcl-X_L) é maior que o limite de detecção do ensaio usado. Onde a razão seletivamente do ligante para um composto é representada como ">" (maior que) um certo valor numérico, é pretendido entender que o seletivamente de um composto particular para Bcl-2 sobre Bcl-X_L é pelo menos maior que o número indicado. Onde K_i para a composto é representado as "<" (menor que) um certo valor numérico, é pretendido entender que o valor de afinidade do ligante (por exemplo, for Bcl-2) é inferior que o limite de detecção do ensaio usado. As constantes de inibição foram determinadas usando a equação de Wang (Wang Z-X., An Exact Mathematical Expression For Describing Competitive Binding Of Two Different Ligands To A Proteína Molecule. *FEBS Lett.* 1995, 360:111-4).

Tabela 2. Afinidade do Ligante TR-FRET

EXEMPLO	Bcl-2 K_i , (μM)	Bcl-X_L K_i (μM)	Binding selectivity ratio (Bcl-X_L K_i /Bcl-2 K_i)
ABT-737	0.000088	0.00008	0.9
1	0.006773	0.57833	85.4

18	0.000238	0.008131	34.2
19	0.000847	0.020027	23.6
20	0.002365	0.077593	32.8
21	0.005428	0.19038	35.1
22	0.006218	0.1253	20.2
23	0.006639	0.16782	25.3
24	0.000194	>0.66	>3402.1
25	0.00005	0.20519	4103.8
26	0.00014	>0.66	>4714.3
28	0.033705	>0.66	>19.6
29	0.011911	>0.66	>55.4
30	0.10292	>0.66	>6.4
31	0.036614	>0.66	>18.0
32	0.061123	>0.66	>10.8
33	0.006684	0.33339	49.9
34	0.001986	0.088007	44.3
36	0.000796	0.008995	11.3
37	0.000464	0.044422	95.7
40	0.000534	>0.66	>1236.0
42	0.000048	0.003841	80
45	0.000828	>0.66	>797.1
46	0.000159	0.018958	119.2
47	0.00663	0.10428	15.7
50	0.000471	0.090073	191.2
51	0.000252	0.015646	62.1
52	0.000239	0.079805	333.9
53	0.000081	0.004845	59.8
54	0.000757	0.082015	108.3
55	0.000196	0.02488	126.9
56	0.000268	0.012924	48.2
57	0.000068	0.004674	68.7
58	0.001085	0.28807	265.5
59	0.000672	1.255	1867.6
60	0.01893	>0.66	>34.9
61	0.05221	>0.66	>12.6
62	0.003516	0.5711	162.4
64	0.000523	0.040334	77.1
65	0.004558	0.021805	4.8
67	0.28867	>0.66	>2.3
68	0.001227	0.013969	11.4

69	0.001245	0.092074	74
70	0.001192	0.074407	62.4
71	0.006233	>0.66	>105.9
72	0.003022	0.052359	17.3
73	0.001697	0.016885	9.9
74	0.00002	0.025249	1262.5
75	0.000125	0.10653	852.2
76	0.000051	0.003288	64.5
78	0.11251	>0.66	>5.9
79	0.00205	0.0972	47.4
85	0.000236	0.011521	48.8
86	0.000212	0.010522	49.6
87	0.000762	0.40679	533.8
88	0.000069	0.004642	67.3
89	0.000129	0.007453	57.8
90	0.002134	0.28384	133
91	0.000193	0.010191	52.8
92	0.004375	0.34857	79.7
93	0.000231	0.013861	60
94	0.00007	0.002317	33.1
95	0.00006	0.015699	261.7
96	0.000047	0.008781	186.8
97	0.000027	0.002611	96.7
98	0.000013	>0.66	>50769.2
99	0.00004	0.00553	138.3
100	0.000116	0.008288	71.4
101	0.000092	0.011152	121.2
102	0.000035	0.002242	64.1
103	0.000056	0.11738	2096.1
104	0.000077	0.049106	637.7
105	0.00008	0.005016	62.7
107	0.002087	0.13041	62.5
108	0.002342	0.059639	25.5
109	0.000161	>0.66	>4099.4
114	0.000096	0.014325	149.2
115	0.000176	0.027527	156.4
116	0.000036	0.008305	230.7
117	0.002299	>0.66	>287.1
118	0.000769	>0.66	>858.3
119	0.000622	0.23029	370.2

120	0.000443	0.099593	224.8
121	0.000001	0.000388	388
122	0.000058	0.012144	209.4
123	0.000015	0.001372	91.5
124	0.000335	0.073725	220.1
125	0.000003	0.011637	3879
126	0.000012	0.1629	13575
127	0.000459	>0.66	>1437.9
128	0.000051	0.363	7117.6
129	0.000056	>0.66	>11785.7
130	0.00014	>0.66	>4714.3
131	0.000106	0.24297	2292.2
132	0.000553	0.31529	570.1
133	0.000009	0.000281	31.2
134	0.000052	0.01805	347.1
135	0.000008	0.006239	779.9
136	0.000259	0.061863	238.9
137	0.000305	0.015977	52.4
138	0.000009	0.005174	574.9
139	0.000101	0.010416	103.1
140	0.004726	>0.66	>139.7
141	0.000673	0.028642	42.6
142	0.003664	0.10184	27.8
143	0.002232	0.075383	33.8
144	0.053902	>0.66	>12.2
145	0.00003	0.012029	401
146	0.044184	>0.66	>14.9
147	0.000514	>0.66	>1284.0
148	0.00289	>0.66	>228.4
149	0.000265	>0.66	>2490.6
150	0.000014	0.009338	667
151	0.000162	>0.66	>4074.1
152	0.000026	0.000412	15.8
153	0.000265	0.093006	351
154	0.000133	0.005375	40.4
155	0.000484	0.037667	77.8
156	0.000116	0.006155	53.1
157	0.004454	>0.66	>148.2
158	0.06478	>0.66	>10.2
161	0.00171	>0.66	>386.0

162	0.001348	0.16692	123.8
163	0.005616	>0.66	>117.5
164	0.000963	0.13795	143.3
165	0.000823	0.036585	44.5
166	0.000459	0.00327	7.1
169	0.00097	0.088637	91.4
170	0.000126	0.003802	30.2
171	0.002942	0.052053	17.7
172	0.002048	0.06569	32.1
173	0.000108	0.022102	204.6
174	0.000105	0.062087	591.3
175	0.0001	>0.660	>6600
176	0.00018	0.032	177.8
177	0.000165	0.132	799.7
178	0.000226	>0.660	>2915.8
179	0.000181	>0.660	>3642.4
180	0.000192	>0.660	>3438.6
181	0.000291	>0.660	>2271.9
182	0.000087	>0.660	>7595.8
183	0.000039	0.009428	240.5
184	0.000281	>0.660	>2345.3
185	0.000228	0.082582	361.5
186	0.00001	0.011199	1069.2
187	0.000329	>0.660	>2003.9
188	0.000102	0.11529	1135.4
189	0.000144	0.051724	358.6
190	0.000512	0.097064	189.6
191	0.000073	0.009162	125.2
194	0.000151	0.032029	212.4
195	0.000039	0.00671	170.2
196	0.000032	>0.660	>20552.4
197	0.000025	0.004837	193
198	0.003966	>0.660	>166.4
199	0.000014	0.005231	369.8
200	0.0001	>0.660	>6588.8
201	0.000125	0.024585	196.6
202	0.000052	0.005073	97.1
203	0.000031	0.004305	139.5
204	0.000145	0.042341	291.3
205	0.000005	0.003573	658.6

206	0.000083	>0.660	>7916.4
207	0.000218	>0.660	>3021.3
208	0.000589	>0.660	>1120.6
209	0.000267	>0.660	>2476.0
210	0.000624	>0.660	>1057.6
211	0.000009	0.005612	651.1
212	0.000737	>0.660	>895.1
213	< 0.00001	>0.660	>66000
214	0.000082	0.064044	776.6
215	0.000503	0.060768	120.8
216	0.000615	>0.660	>1073.2
217	0.000262	0.044761	171.1
218	0.000131	0.096873	738.2
219	0.000236	0.029861	126.8
220	0.000192	0.031387	163.7
221	0.000057	0.1701	3005.2
222	0.000107	0.13661	1275.3
223	0.000169	0.097266	574.1
224	<0.00001	0.000999	>99.9
225	0.00001	0.003482	>348.2
226	0.000017	0.009928	577.7
227	0.006831	>0.660	>96.6
228	0.004669	>0.660	>141.4
229	0.049413	>0.660	>13.4
230	0.008819	>0.660	>74.8
231	0.000918	>0.660	>718.8
232	0.00046	0.19749	429.1
233	0.000243	>0.660	>2714.3
234	0.000369	0.024503	66.3
235	0.000252	0.058196	231.4
236	0.000369	>0.660	>1787.6
237	0.000401	0.268	668.3
238	0.00043	>0.660	>1534.3
239	0.000252	0.10842	430.9
240	0.00083	>0.660	>795.4
241	0.006091	>0.660	>108.3
242	0.001796	>0.660	>367.6
243	0.00028	>0.660	>2357.6
244	0.00016	>0.660	>4136.9
245	0.001617	>0.660	>408.2

246	0.000783	0.38418	490.9
247	0.000188	0.027265	145.3
248	0.000013	0.15503	12079.6
249	0.00009	>0.660	>7302.0
250	0.000266	0.21547	811
251	0.000328	0.47166	1438.5
252	0.000077	>0.660	>8570.3
253	0.000142	>0.660	>4663.3
254	0.000126	0.053315	421.7
255	0.007834	>0.660	>84.2
256	0.00012	>0.660	>5519.8
257	0.000171	0.017126	100.2
258	0.000048	0.004085	86
259	0.001995	>0.660	>330.9
260	0.001087	>0.660	>607.2
261	0.000088	>0.660	>7530.1
262	0.003001	>0.660	219.9
263	0.000316	>0.660	>2090.0
264	0.000235	>0.660	>2808.4
265	0.001698	>0.660	>388.8
266	0.000183	>0.660	>3607.7
267	0.000454	>0.660	>1453.3
268	0.000092	0.14465	1563.9
269	nd	Nd	nd
270	0.003314	>0.660	>199.1
271	0.006156	>0.660	>107.2
272	0.000011	>0.660	>58011.8
273	0.000076	0.18104	2396.1
274	0.000135	0.032908	244.6
275	0.000097	>0.660	>6832.4
276	0.000144	0.38147	2650.8
277	0.029684	>0.660	>22.2
278	0.00071	>0.660	>929.4
279	0.000095	>0.660	>6923.2
280	0.000178	0.19477	1097.2
281	0.000076	0.11925	1558.9
282	0.000164	0.56153	3434.4
283	0.047464	>0.660	>13.9
284	0.001552	>0.660	>425.2
285	0.006994	>0.660	>94.4

286	0.000567	>0.660	>1165.0
287	nd	Nd	nd
288	0.000177	>0.660	>3730.9
289	0.000112	>0.660	>5917.7
290	0.000365	>0.660	>1808.5
291	0.00056	>0.660	>1179.1
292	0.000598	>0.660	>1104.2
293	0.000516	0.2604	505.1
294	0.000258	0.065126	252
295	0.000183	0.10971	599.4
296	0.000651	>0.660	>1014.4
297	0.000128	0.28281	2209.5
298	0.000315	0.44593	1415.7
299	0.000425	0.24551	577.7
300	nd	>0.660	nd
301	0.000291	>0.660	>2268.0
302	0.000504	>0.660	>1309.5
303	0.00148	>0.660	>445.9
304	0.000678	>0.660	>973.5
305	0.003684	>0.660	>179.2
306	0.000077	0.047895	622
307	0.003727	>0.660	>177.1
308	0.057376	>0.660	>11.5
309	0.004417	>0.660	>149.4
310	0.000049	>0.660	>13469.4
311	0.00026	>0.660	>2538.5
312	0.00034	>0.660	>1941.2
313	0.000044	0.066	1500
314	0.003066	>0.660	>215.3
315	0.003461	>0.660	>190.7
316	0.000149	0.079528	533.7
317	0.002798	>0.660	>235.9
318	0.001468	0.15067	102.6
319	0.000413	0.20791	503.4
320	0.001243	0.12873	103.6
321	0.000689	>0.660	>957.9
322	0.000184	>0.660	>3591.4
323	0.000949	>0.660	>695.2
324	0.001481	>0.660	>445.7
325	0.002331	>0.660	>283.1

326	0.000116	>0.660	>5708.8
327	0.000031	0.095575	3035.4
328	0.001859	>0.660	>355.0
329	0.000285	>0.660	>2319.5
330	0.074915	>0.660	>8.8
331	0.008266	>0.660	>79.8
332	0.012582	>0.660	>52.5
333	0.000089	>0.660	>7415.7
334	0.000179	>0.660	>3697.5
335	0.000438	>0.660	>1508.2
336	0.000105	0.24152	2301.3
337	0.000535	>0.660	>1233.3
338	0.000403	>0.660	>1637.7
339	0.014136	>0.660	>46.7
340	0.007593	>0.660	>86.9
341	0.012998	>0.660	>50.8
342	0.025752	>0.660	>25.6
343	0.000576	>0.660	>1145.9
344	0.000284	0.44708	1576.9
345	0.001146	>0.660	>575.9
346	0.000018	0.20364	11405.2
347	0.000243	0.30556	1256.7
348	0.000302	0.029266	97.1
349	0.000467	0.024235	51.9
350	0.00597	>0.660	>110.6
351	0.001576	>0.660	>418.7
352	0.006825	>0.660	>96.7
353	0.000292	>0.660	>2260.0
354	0.000036	0.00541	148.8
355	0.00012	>0.660	>5489.5
356	0.005015	>0.660	>131.6
357	0.001336	>0.660	>493.9
358	0.005417	>0.660	>121.8
359	0.013481	>0.660	>49.0
360	0.000228	0.14423	633.9
361	0.007128	>0.660	>92.6
362	0.000082	0.28999	3548.2
363	0.00018	>0.660	>3670.5
364	0.000006	0.07596	12197.3
365	0.001077	>0.660	>612.9

366	0.005457	>0.660	>121.0
367	0.004608	>0.660	>143.2
368	>1.195	>0.660	nd
369	0.8382	>0.660	>0.8
370	0.000904	>0.660	>729.9
371	0.008376	>0.660	>78.8
372	>1.195	>0.660	nd
374	0.002266	>0.660	>291.2
375	0.011254	>0.660	>58.6
376	0.022405	>0.660	>29.5
377	0.00014	0.32457	2317.4
378	0.063003	>0.660	>10.5
379	0.25595	>0.660	>2.6
380	0.000083	0.17491	2107.3
381	0.000054	0.024207	448.3
382	0.00115	>0.660	>573.9
383	0.00217	>0.660	>304.1
384	0.000076	>0.660	>8684.2
385	0.000062	0.12998	2096.5
386	0.000239	0.11818	494.5
387	0.000162	0.27983	1723.4
388	0.000188	0.034845	185.1
389	0.000098	0.067181	685.5
390	0.000341	0.11581	339.6
391	0.00354	>0.660	>186.4
392	0.00038	0.121691	320.2
393	0.000083	0.0921	1109.6
394	0.002507	> 660	> 263262.9
395	0.000798	0.018843	23.6
396	0.11567	> 660	>5705.9
397	0.022972	> 660	>28730.6
398	0.001233	0.083449	67.7
399	0.002923	> 660	> 225764.5
400	< 0.00001	0.036438	> 3643.8
401	< 0.00001	0.001621	> 162.1
402	0.00003	0.004152	137.4
403	0.000003	0.024340	8250.6
404	0.000012	0.030268	2423.5
405	0.000040	0.055325	1394.8
406	0.000035	0.044553	1263.8

407	0.000015	0.074556	4930.6
408	0.000002	0.028131	13701.7
409	< 0.000010	0.017485	1748.5
410	0.000055	0.101630	1838.6
411	0.000003	0.007453	2352.3
412	0.000021	0.135210	6545.5
413	0.000120	0.096802	803.8
414	0.000007	0.095640	13930.5
415	0.000002	0.026900	17326.9
416	0.000023	0.059112	2569.0
417	0.000046	0.003986	87.1
418	0.000004	0.001566	404.7
419	0.000197	0.211240	1070.8
420	0.000063	0.072108	1153.3
421	0.000026	0.054039	2089.5
422	0.000071	0.289500	4073.4
423	< 0.000010	0.007566	756.6
424	< 0.000010	0.007825	782.5
425	0.000003	0.003995	1282.2
426	0.000007	0.004311	604.2
427	0.000002	0.085636	34408.6
428	0.000003	0.015643	5832.2
429	< 0.000010	0.001407	140.7
430	< 0.000010	0.000998	99.8
431	< 0.000010	0.006774	677.4
432	0.000023	0.009298	408.8
433	< 0.000010	0.002286	228.55
434	0.000052	0.075474	1459.4
435	0.000017	0.032896	1935.1
436	0.000011	0.006500	590.9
437	< 0.000010	0.000514	51.4
438	< 0.000010	0.000345	34.5
439	< 0.000010	0.014968	1496.8
440	< 0.000010	0.045491	4549.1
441	< 0.000010	0.024219	2421.9
442	< 0.000010	0.033589	3358.9
443	< 0.000010	0.019357	1935.7
444	0.000112	0.081494	727.6
445	0.000028	0.013557	484.2
446	0.000038	0.019318	508.4

447	0.000028	0.065838	2373.1
448	0.000005	0.014610	3119.3
449	0.000240	0.017841	74.4
450	0.000299	0.032065	107.3
451	< 0.000010	0.003599	359.9
452	< 0.000010	0.006004	600.4
453	< 0.000010	0.003630	363.0
454	0.000026	0.018906	735.2
455	0.000004	0.000619	139.4
456	< 0.000010	0.000540	54.0
457	0.000045	0.330930	7413.6
458	< 0.000010	0.002372	237.2
459	< 0.000010	0.005416	541.6
460	0.000049	0.028982	586.5
461	0.000093	0.003650	39.4
462	0.000026	0.018425	710.8
463	0.000007	0.043884	6042.9
464	0.000081	0.521110	6431.8
465	0.000025	0.037216	1472.4
467	0.000080	0.13291	1653.0
473	0.079276	0.19124	2.4
474	0.0081	Nd	nd
475	nd	Nd	nd
476	nd	Nd	nd
477	0.0085	Nd	nd
478	nd	Nd	nd
479	nd	Nd	nd
480	nd	Nd	nd
481	nd	Nd	nd
482	0.000064	0.349890	5442.9
483	< 0.000010	0.005630	>563.0
484	< 0.000010	0.034339	>3433.9
485	0.000167	0.054207	324.0
486	0.000328	0.025460	77.6
487	0.000033	0.075419	2287.2
488	< 0.000010	0.023459	>2345.9
490	0.001144	0.106070	92.7
491	0.000017	0.077183	4600.5
492	< 0.000010	0.045096	>4509.6
493	< 0.000010	0.041883	>4188.3

494	< 0.000010	0.015566	>1556.6
496	0.000078	0.043348	558.9
497	0.000082	0.124230	1517.4
498	< 0.000010	0.124910	>12491.0
499	< 0.000010	0.104150	>10415.0
500	< 0.000010	0.147340	>14734.0
501	0.000027	0.162530	6025.7
502	0.000025	0.144860	5754.1
503	0.000062	0.146640	2356.5
504	< 0.000010	0.005499	>549.9
505	< 0.000010	0.004861	>486.1
506	< 0.000010	0.004457	>445.7
507	< 0.000010	0.033347	>3334.7
508	< 0.000010	0.043152	>4315.2
509	0.006300	0.229180	36.4
510	0.000674	0.173870	257.8
511	< 0.000010	0.021592	>2159.2
512	< 0.000010	0.017338	>1733.8
513	< 0.000010	0.006462	>646.2
514	< 0.000010	0.010413	>1041.3
515	< 0.000010	0.139940	>13994.0
516	< 0.000010	0.004823	>482.3
517	< 0.000010	0.006077	>607.7
518	< 0.000010	0.002546	>254.6
519	0.000012	0.310940	25935.4
520	< 0.000010	0.015378	>1537.8
521	< 0.000010	0.004669	>466.9
522	< 0.000010	0.002079	>207.9
523	< 0.000010	0.049444	>4944.4
524	< 0.000010	0.022184	>2218.4
525	< 0.000010	0.018984	>1898.4
526	< 0.000010	0.004679	>467.9
527	< 0.000010	0.004219	>421.9
528	< 0.000010	0.003669	>366.9
529	< 0.000010	0.008284	>828.4
530	< 0.000010	0.076660	>7666.0
531	< 0.000010	0.012578	>1257.8
532	< 0.000010	0.009812	>981.2
533	< 0.000010	0.010443	>1044.3
534	< 0.000010	0.046039	>4603.9

535	< 0.000010	0.002505	>250.5
536	0.000025	0.022152	886.1
538	< 0.000010	0.008001	>800.1
539	< 0.000010	0.040843	>4084.3
540	< 0.000010	0.001247	>124.7
541	< 0.000010	0.001382	>138.2
542	0.000023	0.124230	5359.8
543	< 0.000010	0.150470	>15047.0
544	< 0.000010	0.067003	>6700.3
545	< 0.000010	0.003566	>356.6
546	< 0.000010	0.006699	>669.9
547	0.000015	0.062949	4287.5
548	0.000014	0.028544	2111.7
549	< 0.000010	0.014820	>1482.0
550	0.000016	0.027218	1738.4
551	< 0.000010	0.016246	>1624.6
552	< 0.000010	0.010447	>1044.7
553	< 0.000010	0.013383	>1338.3
554	0.000034	0.057243	1674.6
555	< 0.000010	0.006298	>629.8
556	0.000034	0.091831	2730.2
557	0.000069	0.013166	189.8
538	0.000064	0.349890	5442.9
539	< 0.000010	0.005630	>563.0
540	< 0.000010	0.034339	>3433.9
541	0.000167	0.054207	324.0
542	0.000328	0.025460	77.6
543	0.000033	0.075419	2287.2
544	< 0.000010	0.023459	>2345.9
545	0.0001749	0.13811	789.7
546	0.001144	0.106070	92.7
547	0.000017	0.077183	4600.5
548	< 0.000010	0.045096	>4509.6
549	< 0.000010	0.041883	>4188.3
550	< 0.000010	0.015566	>1556.6
551	0.000078	0.043348	558.9
552	0.000082	0.124230	1517.4
553	< 0.000010	0.124910	>12491.0
554	< 0.000010	0.104150	>10415.0
555	< 0.000010	0.147340	>14734.0

556	0.000027	0.162530	6025.7
557	0.000025	0.144860	5754.1
558	nd	Nd	Nd

nd = não determinado

A tabela 2 mostra a utilidade dos compostos tendo a Fórmula I para inibir funcionalmente a proteína Bcl-2 antiapoptótica. Ela também surpreendentemente demonstra estes compostos tendo comparativamente menos afinidade para proteína Bcl-xL antiapoptótica, que ao contrário aumenta para razões de ligantes seletivamente maiores (Bcl-xL K_i / Bcl-2 K_i) variando de >2 a > 250,000. Esta seletividade para proteína Bcl-2 é significativamente maior que os compostos previamente descritos no PCT US 2004/36770 e PCT US 2004/367911, como exemplificado por ABT-737 in TABLE 2.

Para alguns compostos (por exemplo, 192 e 193), o ensaio não detecta qualquer atividade contra Bcl-2 ou Bcl-XL sob as condições definidas acima na descrição experimental para o ensaio FRET. Como aqueles versados na técnica irão apreciar, os limites superior e inferior de detecção em um ensaio são influenciados pelas condições do ensaio, e para o ensaio FRET especificamente, pela concentração do teste que é usado. Uma vez que os compostos representados pelos exemplos 192 e 193 mostram valores de K_i que são maiores que os limites de detecção no formato do ensaio usado, pode ser definido que sua afinidade para Bcl-2 e Bcl-XL é menor que o limite inferior de detecção dos ensaios. No entanto, eles podem ainda ter afinidade para uma ou ambas as proteínas, e os inventores esperam que eles também possam ter seletivamente para Bcl-2.

Ensaio de Viabilidade Celular de Plaquetas

O plasma rico em plaquetas (PRP) (preparado em casa de acordo com as técnicas convencionais) foi incubado com ABT-737 (4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-nitrofenil) sulfonil) benzamida) ou compostos da invenção em várias concentrações por cinco horas em 37°C. Após a incubação, as plaquetas foram equilibradas em temperatura ambiente por 20 minutos e a seguir um volume igual de reagente Glo de Célula Titer (Promega Corporation) foi adicionado. As amostras foram misturadas durante dois minutos e, em seguida, deixadas para equilibrar durante mais um adicional de 10 minutos à temperatura ambiente. A luminescência gerada a partir das amostras foi quantificada utilizando um leitor de placas LJL Analyst. Os valores de IC50 são concentrações de composto necessárias para uma inibição de 50% da viabilidade celular.

Ensaio de Viabilidade Celular FL5.12/Bcl-2

FL5.12 é uma linhagem celular de murino prolinfocítico dependente IL-3 que sofre apoptose em cima de retirada de IL-3 como um resultado da equação positiva de proteínas Bcl-2 proapoptóticas tais como Bim e Puma. A superexpressão estável da proteína Bcl-2 antiapoptótica (FL5.12/Bcl-2) protege contra a apoptose induzida por retirada de IL-3 por

sequestro de Bim e Puma. [Refs. Harada, et.al. *PNAS* 101, 15313 (2004); Certo, et.al. *Cancer Cell* 9, 351 (2006).] A capacidade dos compostos matar as células FL5.12/Bcl-2 ao retirar IL-3 é a medida direta da capacidade dos compostos de inibir a função da proteína Bcl-2 antiapoptótica.

Os transfectantes estáveis tipo selvagem FL5.12/Bcl-2 foram cultivados em RPMI-1640 suplementados com 2 mM L-glutamina, 10% FBS, piruvato de sódio 1 mM, 2 mM HEPES, 1% penicillina/streptomicina (Invitrogen), 57 μM β-ME, e 10% de meio condicionado de WEHI-3B (fonte de IL-3) e mantido em 37 °C contendo 5% de CO_2. $1x10^6$ células / ml foram lavados 1 x PBS e ressuspenso em meio não suplementado com 10% WEHI-3B por 48 horas antes dos ensaios de citotoxicidade. As células foram então lavadas por um adicional de 24 horas na presença de várias concentrações dos compostos indicados. A viabilidade celular foi acessada pelo ensaio Glo da célula Titre (Promega Corp.) de acordo com as recomendações do fabricante.

A análise de dados foi desempenhada usando GrafPad Prism 4.0 e os resultados são mostrados na tabela 3 abaixo.

Tabela 3. Atividade Celular

	FL5.12/Bcl-2	Plaquetas caninas	Razão de seletividade
	EC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)	(Platelet EC_{50} / FL5.12/Bcl-2 EC_{50})
ABT-737	0.025	0.282	11
18	0.123	29.69	241
21	1.01	>50	>49
22	0.825	>50	>61
23	1.44	>50	>35
24	0.055	>50	>906
25	0.049	>50	>1020
26	0.035	>50	>1429
40	0.165	>50	>303
45	0.139	>50	>360
46	0.041	30	725
52	0.016	>50	>3164
53	0.011	18.325	1697
54	0.064	>50	>785
55	0.022	36	1614
56	0.049	27	554
57	0.016	16.8	1077

68	0.044	>50	>1144
69	0.075	>50	>666
70	0.111	>50	>450
71	0.46	>50	>107
72	0.154	>50	>325
73	0.14	23.22	166
74	0.008	16.71	1989
75	0.022	17.73	821
76	0.039	8.66	221
86	0.074	36.27	489
88	0.032	19.87	613
89	0.065	31.95	495
94	0.04	23.85	590
96	0.011	22.27	2043
97	0.013	14.1	1052
98	0.004	17.94	4849
99	0.009	21.72	2440
100	0.015	31.25	2029
102	0.02	20.21	996
103	0.014	31.35	2305
104	0.021	>50	>2392
105	0.013	30.31	2262
106	0.009	15.24	1657
109	0.036	>50	>1404
120	0.319	>50	>157
121	0.038	0.309	8
122	0.04	>50	>1259
123	0.087	2.81	32
125	0.01	44.83	4719
126	0.031	>50	>1618
128	0.025	>50	>2000
129	0.021	>50	>2415
130	0.197	>50	>254
131	0.031	>50	>1597
132	0.042	>50	>1196
133	0.02	0.095	5
134	0.048	4.72	98
135	0.042	4.55	108
136	0.19	>50	>263
137	0.281	>50	>178

138	0.029	17.75	616
139	0.046	38.5	841
140	2.13	>50	>23
141	0.076	>50	>661
142	0.27	>50	>185
143	0.199	>50	>251
144	0.046	40.02	864
145	0.004	3.21	730
146	0.152	21.97	145
147	0.009	17.62	1895
148	0.071	19.77	278
149	0.013	16.74	1298
150	0.006	2.9	509
151	0.049	31.4	642
152	0.009	2.66	283
154	0.085	29	343
155	0.421	>50	>119
166	0.153	>50	>327
170	0.015	7.35	507
171	0.276	>50	>181
172	0.194	>50	>257
173	0.011	>50	>4587
174	0.011	19.5	1857
175	0.0062	nd	nd
176	0.0585	nd	nd
177	0.01966	nd	nd
178	0.0186	nd	nd
179	0.02346	nd	nd
180	0.02047	nd	nd
181	0.03353	nd	nd
182	0.01242	nd	nd
183	0.03077	nd	nd
184	0.02698	nd	nd
185	0.06335	nd	nd
186	0.02036	nd	nd
187	0.34128	nd	nd
188	0.02466	nd	nd
189	0.01489	nd	nd
190	0.02421	nd	nd
191	0.01172	nd	nd

192	> 0.5	nd	nd
193	> 0.5	nd	nd
194	0.02697	nd	nd
195	0.01124	nd	nd
196	0.01236	nd	nd
197	0.00618	nd	nd
198	nd	nd	nd
199	0.02854	nd	nd
200	0.00629	nd	nd
201	0.0174	nd	nd
202	0.01383	nd	nd
203	0.0223	nd	nd
204	0.02738	nd	nd
205	0.03753	nd	nd
206	0.00501	nd	nd
207	0.1199	nd	nd
208	0.26403	nd	nd
209	0.13896	nd	nd
210	0.25691	nd	nd
211	0.01713	nd	nd
212	> 0.5	nd	nd
213	0.43216	nd	nd
214	0.01569	nd	nd
215	0.11576	nd	nd
216	0.03985	nd	nd
217	0.02083	nd	nd
218	0.033	nd	nd
219	0.02296	nd	nd
220	0.02403	nd	nd
221	0.14872	nd	nd
222	0.02366	nd	nd
223	0.03713	nd	nd
224	0.02116	nd	nd
225	0.02989	nd	nd
226	0.02301	nd	nd
227	> 0.5	nd	nd
228	> 0.5	nd	nd
229	> 0.5	nd	nd
230	0.17755	nd	nd
231	0.0509	nd	nd

232	0.01228	nd	nd
233	nd	nd	nd
234	nd	nd	nd
235	nd	nd	nd
236	nd	nd	nd
237	nd	nd	nd
238	0.05896	nd	nd
239	0.01764	nd	nd
240	0.20943	nd	nd
241	nd	nd	nd
242	0.16457	nd	nd
243	0.028	nd	nd
244	0.02025	nd	nd
245	0.07244	nd	nd
246	0.048	nd	nd
247	0.01607	nd	nd
248	0.04981	nd	nd
249	0.0412	nd	nd
250	0.07951	nd	nd
251	0.07812	nd	nd
252	0.00662	nd	nd
253	0.00758	nd	nd
254	0.01693	nd	nd
255	> 0.5	nd	nd
256	0.00889	nd	nd
257	0.00934	nd	nd
258	0.00911	nd	nd
259	> 0.5	nd	nd
260	0.05944	nd	nd
261	0.01701	nd	nd
262	0.17622	nd	nd
263	0.02835	nd	nd
264	0.02571	nd	nd
265	0.24417	nd	nd
266	0.01148	nd	nd
267	0.05643	nd	nd
268	0.06822	nd	nd
269	nd	nd	nd
270	0.42893	nd	nd
271	> 0.5	nd	nd

272	0.19406	nd	nd
273	0.07001	nd	nd
274	0.15519	nd	nd
275	0.03801	nd	nd
276	0.06218	nd	nd
277	> 0.5	nd	nd
278	0.15272	nd	nd
279	0.01623	nd	nd
280	0.24715	nd	nd
281	0.06022	nd	nd
282	0.09216	nd	nd
283	> 0.5	nd	nd
284	> 0.5	nd	nd
285	> 0.5	nd	nd
286	0.27896	nd	nd
287	nd	nd	nd
288	0.06432	nd	nd
289	0.02736	nd	nd
290	0.04468	nd	nd
291	0.05801	nd	nd
292	0.06916	nd	nd
293	0.06806	nd	nd
294	0.05981	nd	nd
295	0.04634	nd	nd
296	0.18237	nd	nd
297	0.01321	nd	nd
298	0.01948	nd	nd
299	0.07725	nd	nd
300	0.06215	nd	nd
301	0.05945	nd	nd
302	0.03238	nd	nd
303	> 0.5	nd	nd
304	0.41529	nd	nd
305	> 0.5	nd	nd
306	0.00716	nd	nd
307	> 0.5	nd	nd
308	> 0.5	nd	nd
309	> 0.5	nd	nd
310	0.00451	nd	nd
311	0.0334	nd	nd

312	0.01924	nd	nd
313	0.08289	nd	nd
314	0.24014	nd	nd
315	> 0.5	nd	nd
316	0.06749	nd	nd
317	0.08309	nd	nd
318	0.07695	nd	nd
319	0.03141	nd	nd
320	0.04158	nd	nd
321	0.02909	nd	nd
322	0.04445	nd	nd
323	0.09208	nd	nd
324	0.13417	nd	nd
325	0.25639	nd	nd
326	0.03509	nd	nd
327	0.00657	nd	nd
328	> 0.5	nd	nd
329	0.12652	nd	nd
330	> 0.5	nd	nd
331	> 0.5	nd	nd
332	> 0.5	nd	nd
333	0.10932	nd	nd
334	0.06592	nd	nd
335	0.03897	nd	nd
336	0.00749	nd	nd
337	0.12389	nd	nd
338	0.07113	nd	nd
339	> 0.5	nd	nd
340	> 0.5	nd	nd
341	> 0.5	nd	nd
342	> 0.5	nd	nd
343	0.05489	nd	nd
344	0.07147	nd	nd
345	> 0.5	nd	nd
346	0.01747	nd	nd
347	0.04681	nd	nd
348	0.0872	nd	nd
349	0.14571	nd	nd
350	0.31119	nd	nd
351	0.34452	nd	nd

352	0.15632	nd	nd
353	0.05828	nd	nd
354	0.0056	nd	nd
355	> 0.5	nd	nd
356	> 0.5	nd	nd
357	> 0.5	nd	nd
358	> 0.5	nd	nd
359	> 0.5	nd	nd
360	0.10622	nd	nd
361	> 0.5	nd	nd
362	0.17126	nd	nd
363	0.08692	nd	nd
364	0.18474	nd	nd
365	> 0.5	nd	nd
366	> 0.5	nd	nd
367	> 0.5	nd	nd
368	> 0.5	nd	nd
369	> 0.5	nd	nd
370	0.26334	nd	nd
371	> 0.5	nd	nd
372	> 0.5	nd	nd
374	> 0.5	nd	nd
375	> 0.5	nd	nd
376	> 0.5	nd	nd
377	0.08573	nd	nd
378	> 0.5	nd	nd
379	> 0.5	nd	nd
380	0.06849	nd	nd
381	0.07185	nd	nd
382	> 0.5	nd	nd
383	> 0.5	nd	nd
384	0.10121	nd	nd
385	0.05636	nd	nd
386	0.15353	nd	nd
387	0.08652	nd	nd
388	0.08288	nd	nd
389	0.02812	nd	nd
390	0.04118	nd	nd
391	> 0.5	nd	nd
392	nd	nd	nd

393	nd	nd	nd
394	nd	nd	nd
395	nd	nd	nd
396	> 0.5	nd	nd
397	nd	nd	nd
398	0.33382	nd	nd
399	> 0.5	nd	nd
400	0.00847	nd	nd
401	0.00538	nd	nd
402	0.01336	nd	nd
403	0.00292	nd	nd
404	0.00234	nd	nd
405	0.01162	nd	nd
406	0.02046	nd	nd
407	0.0081	nd	nd
408	0.00239	nd	nd
409	0.0012	nd	nd
410	0.01386	nd	nd
411	0.01145	nd	nd
412	0.00948	nd	nd
474	0.0934	nd	nd
475	0.223	nd	nd
477	>1.67	nd	nd
478	>5.0	nd	nd

nd = não determinado

a tabela 3 mostra a utilidade dos compostos tendo a Fórmula I para inibir funcionalmente a proteína Bcl-2 antiapoptótica em um contexto celular. FL5.12 é uma linhagem cellular de murino prolinfocíco dependente de IL-3 que sugere apoptose ao retirar IL-3 como um resultado da superegulação da família das proteínas Bcl-2 pró-apoptóticas tais como Bim e Puma. A superexpressão estável de proteína Bcl-2 antiapoptótica (FL5.12/Bcl-2) protege contra a apoptose induzida pela retirada de IL-3 pelo sequestro de Bim e Puma. (Refs. Harada, et.al. *PNAS* 2004, 101, 15313; Certo, et.al. *Cancer Cell* 2006, 9, 351.) A capacidade dos compostos matar as células de FL5.12/Bcl-2 ao retirar IL-3 é uma medida direta da capacidade dos compostos em inibir a função da proteína Bcl-2 antiapoptótica. Os compostos da Fórmula I são muito eficazes em matar as células FL5.12/Bcl-2 na retirada de IL-3 como demonstrado pelos baixos values de EC_{50}.

Os compostos desta invenção ligam às proteínas Bcl-2 antiapoptóticas alta afinidade e inibe a potencialidade da função da proteína Bcl-2 antiapoptótica em um contexto celular e são portanto esperador ter utilidade no tratamento de doenças durante o qual a proteí-

na Bcl-2 antiapoptótica é expressa.

A proteína Bcl-xL antiapoptótica foi descrita de qualquer maneira (*Cell* March 23, 2007, 128, 1173-1176.) para ser o maior regulador da sobrevivência das plaquetas circundantes em animais. As mutações genéticas da proteína Bcl-xL que diminuem a estabilidade da proteína Bcl-xL e a meia vida causa uma diminuição na sobrevivência das plaquetas e o tempo de vida em camundongos com essas mutações. O inibidor farmacológico potente de Bcl-xL, ABT-737, causa uma rápida diminuição da concentração dependente nas plaquetas circundantes seguindo da injeção em camundongos C57BL/6 ou em cães da raça beagle (*Cell* March 23, 2007, 128, 1173-1176.; *Cell Death Differ.* May 2007;14(5), 943-51). Assim, sem ser limitado pela teoria, os compostos desta invenção que tiveram reduzida afinidade para Bcl-xL podem ser esperados mostrar níveis inferiores de apoptose de plaquetas que os compostos previamente registrados com afinidade superior de Bcl-xL.

O efeito dos compostos na sobrevivencia das plaquetas pode ser diretamente avaliado ex vivo examinando a viabilidade de plaquetas de caninos isoladas na presença de várias concentrações do composto. Os dados na tabela 3 mostram que os compostos da Fórmula I tem significativamente menos efeito sobre a viabilidade de plaquetas de caninos isoladas ex vivo (valores maiores de EC_{50}) comparado com os compostos previamente descritos no PCT US 2004/36770 e PCT US 2004/367911, como exemplificado por ABT-737. Além disso, a razão de seletividade funcional (plaqueta de canino EC_{50} : FL5.12/Bcl-2 EC_{50}) para compostos de Fórmula I varia de 32 a 4849, que é significantemente maior que aquela para os compostos previamente descritos no PCT US 2004/36770 e PCT US 2004/367911, como exemplificado por ABT-737.

Devido aos compostos tendo a Fórmula I ligar a proteína Bcl-2 antiapoptótica with ligante comparativamente inferior à proteína Bcl- X_L antiapoptótica, os compostos devem ter utilidade como os medicamentos para o tratamento do câncer e doenças imunes e autoimunes com redução do efeito colateral de thrombocitopenia (isto é, seria poupador circulante de plaquetas). O envolvimento de Bcl- X_L em thrombocitopenia é descrito em *Cell* March 23, 2007, 128, 1173-1176. Como descrito aqui e em qualquer lugar, um inibidor potente de Bcl-X_L, ABT-737, fz com que uma dose dependent diminua em plaquetas circulantes nas plaquetas de circulação a seguir da injeção de plaquetas circundantes em camundongos C57BL/6 ou em caninos (*Cell Death Differ.* May 2007;14(5), 943-51). Os compostos com afinidade reduzida de Bcl- X_L exibem simultaneamente menos a mais em plaquetas circulantes. Assim,, sem estar limitado pela teoria, os compostos desta invenção que reduziram a afinidade de Bcl- X_L podem ser expressos para mostrar níveis inferiores de apoptose de plaqueta registrado à pouco para mostrar níveis inferiores de apoptose de plaqueta que registrou os compostos com afinidade de Bcl- X_L elevada. Os dados EC_{50} na tabela 2 mostra os efeitos de calibração de compostos desta invenção, comparado em ABT-737, ou plaque-

tas caninas.

O envolvimento da proteína Bcl-2 em câncer de bexiga, câncer cerebral, câncer de mama, câncer da medula óssea, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, câncer colorretal, câncer do esôfago, câncer hepatocelular, câncer linfoblástico, linfoma folicular, malignâncias de linfoide origem de célula T ou célula B, melanoma, leucemia mieloide, mieloma, câncer oral, câncer do ovário, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer da próstata, câncer de pulmão de células pequenas, leucemia linfocítica crônica, mieloma, câncer da próstata câncer do baço, e similares é descrito como um todo no PCT US 2004/36770, publicado como WO 2005/049593, e PCT US 2004/37911, publicado como WO 2005/024636.

O envolvimento da proteína Bcl-2 em doenças imune e autoimune é descrito em *Current Allergy e Asthma Reports* 2003, 3, 378-384; *British Journal of Haematology* 2000, 110(3), 584-90; *Blood* 2000, 95(4), 1283-92; e *New England Journal of Medicine* 2004, 351(14), 1409-1418.

O envolvimento da proteína Bcl-2 em artrite é descrito como um todo no Pedido de Patente U.S. Provisório No. de Série 60/988,479.

O envolvimento da proteína Bcl-2 na rejeição do transplante de medula óssea é descrito como um todo no Pedido de Patente U.S. Provisório No. de Série 11/941,196 (agora Pedido de Patente Publicado 20080182845A1).

A superexpressão da protein Bcl-2 refere-se à resistência à quimioterapia, resultado clínico, a progressão da doença, o prognóstico global, uma combinação destes em vários cânceres e distúrbios do sistema imune. Os cancers incluem, mas não estão limitados a, hematológicas e tipos de tumor sólido como neuroma acústico, leucemia aguda, câncer linfoblástica agudo, leucemia mielóide aguda (monócitos, mieloblástica, adenocarcinoma, angiossarcoma astrocitoma, mielomonocítica e promielocítica), leucemia aguda de células T, carcinoma da célula basal, carcinoma do duto do fígado, câncer de bexiga, câncer cerebral, câncer de mama (Incluindo câncer de mama positivo do receptor de estrogênio), carcinoma broncogênico, limfoma de Burkitt, câncer cervical, condrossarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crônica, leucemia linfocítica crônica, leucemia crônica mielocítica (granulocítica), leucemia mielóide crônica, câncer de cólon, câncer colorretal, craniofaringioma, cistadenocarcinoma, mudanças disproliferativa (displasias e metaplasia), carcinoma embrionário, câncer endometrial, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, câncer do esôfago, câncer de mama positivo de receptor de estrogênio, trombocitemia essenciais, tumor de Ewing, fibrossarcoma, carcinoma gástrico, câncer testicular de células de germe, doença trofoblástica gestacional, glioblastoma, câncer de garganta e cabeça, doença de cadeia pesada, hemangioblastoma, hepatoma, carcinoma hepatocelular, câncer da próstata insensível de hormônio, leiomiossarcoma, lipossarcoma câncer de pulmão, (incluindo câncer de pulmão de células pequenas e câncer de pulmão de células nao pequenas) sar-

coma de limfangioendotelio, limfangiosarcoma, câncer linfoblástica, limfoma (limfoma, incluindo limfoma de células B grandes, lymfoma folicular, linfoma de Hodgkin e limfoma não-Hodgkin), desordens e malignancias hiperproliferativas da bexiga, mama, cólon, longo, ovários, pâncreas, próstata, útero da pele, a linfoide óvulo malignâncias de T origem celular de células B, a leucemia, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiplo, mielóide leucemia, mieloma, neuroblastoma mixossarcoma, oligodendroglioma, câncer bucal, sarcoma osteogênico, ovário, câncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, lymfoma periférico das células T, pinealoma, policitemia vera, câncer de próstata (Incluindo câncer de próstata insensível de hormônio (refratário)), câncer retal, carcinoma de célula renal, retinoblastoma, rabdomiossarcoma, sarcoma, carcinoma de glândulas sebáceas, seminoma, câncer de pele, carcinoma de pequenas células longas, tumores sólidos (sarcomas e carcinomas), câncer de estômago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma da glândula sudorípara, câncer de testículo (incluindo câncer de testículo de células germinativas), câncer de tireóide, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, câncer uterino, tumor de Wilms e similares.

É também de esperar que os compostos tendo a Fórmula I inibem o crescimento de células com expressão de Proteína Bcl-2 derivada de câncer ou neoplasia pediátrico incluindo rabdomiossarcoma embrionário, câncer linfoblástica pediátrica agudo, leucemia mielóide aguda pediátrica, rabdomiossarcoma alveolar pediátrica, ependimoma anaplásico pediátrico, lymfoma de grandes células anaplásico pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrica, teratóide atípico pediátrico / tumor rabdóide do sistema nervoso central, leucemia bifenotípica pediátrica aguda, limfoma pediátrico Burkitts, cânceres pediátricos da família dos tumores de Ewing, como os tumores primitivos neuroectodérmicos, tumor pediátrico difuso anaplásico de Wilm, tumor pediátrico favorável de histologia de Wilm, glioblastoma pediátrica, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico derivado de mielocitomatoses, cânceres pediátricos pré-célula-B (tal como leucemia), psteosarcoma pediátrico, tumor renal rabdóide pediátrico, rabdomiossarcoma pediátrico, e cânceres pediátricos das células T tais como limfoma da pele e similares.

Doenças autoimunes incluem síndrome da doença de imunodeficiência adquirida (SIDA), síndrome limfoproliferativa autoimune, anemia hemolítica, doenças inflamatórias, e trombocitopenia, doença imune aguda e crônica associada com o transplante de órgãos, doença de Addison, doenças alérgicas, alopecia, alopecia areata, doença ateromatosa / arteriosclerose, aterosclerose, artrite (incluindo osteoartrite, artrite juvenil crônica, artrite séptica, artrite de Lyme, artrite psoriática e artrite reativa), doença autoimune bolhosa, abetalipoprotemia, doenças relacionadas com imunodeficiência adquirida, doença imune aguda associada com o transplante de órgãos, acrocianosis adquirida, processos parasitários ou infecciosos agudo e crônico, pancreatite aguda, insuficiência renal aguda, febre reumática

aguda, mielite transversa aguda, adenocarcinomas, batimentos ectópicos aéreo, síndrome do desconforto respiratório adulto (aguda), complexo de demência da AIDS, cirrose alcoólica, lesão hepática induzida pelo álcool, hepatite induzida pelo álcool, conjuntivite alérgica, dermatite de contato alérgica, rinite alérgica, asma e alergia, rejeição de aloenxertos, alfa-l-antitripsina, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, anemia, angina de peito, espondilite de ankilosing associada à doença pulmonar, degeneração celular da trompa anterior, citotoxicidade mediada do anticorpo, síndrome antifosfolipid, reações de hipersensibilidade do anti-receptor, aneurismas da aorta e periferal, dissecção da aorta, hipertensão arterial, arteriosclerose, fístula arteriovenosa, artropatia, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilação atrial (sustentada ou paroxismal), fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular, hipotireoidismo autoimune atrofic, anemia hemolítica autoimune, hepatite autoimune, tipo-1 da hepatite autoimune (hepatite autoimune lúpica ou clássica), hipoglicemia autoimune mediada, neutropenia autoimune, trombocitopenia autoimune, doença autoimune da tiróide, limfoma de células B, rejeição de enxerto ósseo, rejeição do transplante de medula óssea (BMT), bronquiolite obliterante, bloqueio de ramo, queimaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de choque cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatia, resposta inflamatória do bypass cardiopulmonar, rejeição do transplante da cartilagem, degenerações cerebelares corticais, distúrbios cerebelares, taquicardia multifocal atrial ou caótico, distúrbios associados de quimioterapia, clamídia, choleosatatis, alcoolismo crônico, hepatite crônica ativa, síndrome da fadiga crônica, doença imunológica crônica associada a transplante de órgãos, pneumonia eosinofílica crônica, patologias inflamatórias crônicas, candidíase mucocutânea crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), intoxicação crônica de salicilato, imunodeficiência variada comum colorectal (hipogamaglobulinemia comum variável), conjuntivite, doença do tecido conjuntivo associado à doença intersticial pulmonar, dermatite de contato, anemia hemolítica positiva de Coombs, cor pulmonar, doença de Creutzfeldt-Jakob, hepatite auto-imune criptogênica, alveolite criptogênica fibrosante, sepse de cultura negativa, fibrose cística, distúrbios associados à terapia de citocinas, doença de Crohn, demência pugilística, doenças desmielinizantes, dengue hemorrágica, dermatite, dermatite de esclerodermia, condições dermatológicas, dermatomiosite / polimiosite associada à doença pulmonar, diabetes, doença aterosclerótica diabética, diabetes mellitus, doença do corpo difuso de Lewy, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia congestiva dilatada, lúpus eritematoso discóide, distúrbios dos gânglios da base, coagulação intravascular disseminada, síndrome de Down na meia idade, doença pulmonar intersticial induzida por drogas, hepatite induzida por drogas, doenças dos movimentos induzidas por drogas que bloqueiam os receptores de dopamina CNS, sensibilidade de drogas, eczema, encefalomeelites, endocardite, endocrinopatia, sinovite enteropática, epiglotite, infecção por vírus Epstein-Barr, eritromelalgia, distúrbios cerebelares e extrapiramidais, limfohistiocitosis hematofagocitic familiar, rejeição do

implante timo fetal, ataxia de Friedreich, doenças arteriais funcionais perfiféricos, infertilidade feminina, fibrose, doença pulmonar fibrótica, sepse fúngica, gangrena gasosa, úlcera gástrica, arterite de células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritides, síndrome de Goodpasture, hipotireoidismo autoimune do bócio (doença de Hashimoto), artrite gotosa, rejeição de enxerto de qualquer tecido ou órgão, doença do enxerto versus hospedeiro, gram sépse negativo, sépse gram-positiva, granulomas devido à organismos intracelulares, infecção por estreptococos do grupo B (GBS), doença de Grave, doença pulmonar associada a hemosiderose, leucemia de células pilosas, leucemia de células pilosas, doença de Hallerrorden-Spatz, tiroidite de Hashimoto, febre do feno, rejeição de transplante de coração, hemachromatose, malignidades hematopoéticas (leucemia e limfoma), anemia hemolítica, síndrome hemolítico-urêmica / púrpura trombocitopênica trombolítico, hemorragia, púrpura de Henoch-Schoenlein, Hepatite A, Hepatite B, Hepatite C, infecção por HIV / neuropatia por HIV, doença de Hodgkin, hipoparatireoidismo, doença de Huntington, distúrbios do movimento hipercinéticos, reações de hipersensibilidade, pneumonite de hipersensibilidade, hipertireoidismo, distúrbios hipocinéticos do movimento, avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, doença idiopática de Addison, leucopenia idiopática, fibrose pulmonar idiopática, púrpura trombocitopenia, doença hepática idiossincrática, atrofia muscular espinhal infantil, doenças infecciosas, inflamação da aorta, doença inflamatória intestinal, diabetes mellitus insulino-dependente, pneumonite intersticial, neurite óptica / iridociclitis / uveíte, isquemia-reperfusão, acidente vascular cerebral isquêmico, anemia perniciosa juvenil, artrite reumatóide juvenil, atrofia muscular espinhal juvenil, sarcoma de Kaposi, doença de Kawasaki, rejeição do transplante renal, legionella, leishmaniose, hanseníase, lesões do sistema corticoespinhal, doença linear IgA, lipidema, rejeição de transplante de fígado, doença de Lyme, limfoderma, doença pulmonar limfocítica infiltrativa, malária, infertilidade masculina idiopática ou NOS, histiocitose maligna, melanoma maligno, meningite, meningococcemia, vasculite microscópica dos rins, enxaquecas, distúrbios do multi-sistema mitocondrial, doença mista do tecido conjuntivo, doença pulmonar associada à doença mista do tecido conectivo, gamopatia monoclonal, mieloma múltiplo, degenerações múltiplas do sistema (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager e Machado-Josef), doença livre Royal / encefalitis miálgica, miastenia grave, vasculite microscópica dos rins, intracelular avium micobacterium, tuberculose Micobacterium, síndrome mielodiplástica, infarto do miocárdio, doenças isquêmicas do miocárdio, carcinoma nasofaringeal, doença pulmonar crônica neonatal, nefritis, nefrosis, síndrome nefrótico, doenças neurodegenerativas, atrofias neurogênicos I musculares, neutropenia febril, esteatohepatite não alcoólica, oclusão da aorta abdominal e seus ramos, distúrbios oclusivos arteriais, rejeição de órgãos transplantados, orquite / epidydimitis, procedimentos de reversão de orquite / vasectomia, organomegalia, osteoartrose, osteoporose, insuficiência ovariana, rejeição de transplante de pâncreas, doenças parasitárias, rejeição

de transplante de paratireóide, doença de Parkinson, doença inflamatória pélvica, vulgaris pemfigus, pemfigus foliáceo, rinite, pemfigoid perene, doenças do pericárdio, doença aterosclerótica periferal, distúrbios vasculares periferal, peritonite, anemia perniciosa, uveíte facogênica, pneumonia por Pneumocystis carinii, pneumonia, síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal, e síndrome de alterações d pele), síndrome pós-perfusão, a síndrome pós-bomba, síndrome de cardiotomia pós-MI, doença pulmonar postinfectious intersticial, insuficiência ovariana prematura, cirrose biliar primária, hepatite esclerosante primária, mixedema primária, hipertensão pulmonar primária, colangite esclerosante primária, vasculite, paralisia supranucleo progressiva, psoríase, psoríase tipo 1, psoríase tipo 2, artropatia psoriática, hipertensão pulmonar secundária à doença do tecido conjuntivo, manifestação pulmonar de poliarterite nodosa, doença pulmonar intersticial pós-inflamatória, fibrose por radiação, terapia de radiação, doença do fenômeno de Raynaud, doença de Refsum, regular taquicardia QRS estreito, doença de Reiter, NOS doença renal, hipertensão renovascular lesão de reperfusão, cardiomiopatia restritiva, artrite reumatóide, doença pulmonar intersticial associada, espondilite reumatóide, sarcoidose, síndrome de Schmidt, coréia, esclerodermia senil, demência senil do tipo corpos de Lewy, síndrome séptica, choque séptico, artropatias soronegativas, choque, anemia falciforme, doença pulmonar associada à doença de Sjögren, síndrome de Sjorgren, rejeição de aloenxertos de pele, síndrome de alterações da pele, rejeição de transplantes de intestino delgado, esperma autoimuni, esclerose múltipla (todos os subtipos), ataxia espinal, degenerações espinocerebelares, spondiloartropatia, esporádica, deficiência poliglandular esporádica tipo I, deficiência poliglandular tipo II , doença de Still, miosite estreptocócica, acidente vascular cerebral, lesões estruturais do cerebelo, panencefalitis subaguda esclerosante, ofthalmia Simtopático, Síncope, sifilis do sistema cardiovascular, anafilaxis sistêmico, síndrome de resposta inflamatória sistêmica, artrite reumatóide sistêmica de aparecimento juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, lúpus eritematoso associado à doença pulmonar, esclerose sistêmica, esclerose sistêmica associada à doença intersticial pulmonar, células T ou FAB ALL, doença de Takayasu / arterite, Telangiectasia, doenças mediadas tipo Th2 e tipo Th1, thromboangitis obliterante, trombocitopenia, tiroidite, toxicidade, síndrome do choque tóxico, transplantes, trauma / hemorragia, hepatite autoimune tipo-2 (hepatite do anti-anticorpo LKM), resistência à insulina tipo B com acanthosis nigricans, reações de hipersensibilidade do tipo III, hipersensibilidade tipo IV, artropatia colitica ulcerativa, colite ulcerativa, angina instável, uremia, urosepsis, uveíte, urticária, doenças valvares, varizes, vasculites, doenças pulmonares de vasculite difusa, doenças venosas, trombose venosa, a fibrilação ventricular, vitiligo, doença hepática aguda, infecções virais e fúngicas, encefalitis vital / meningite asséptica, vital associada à síndrome hemafagocítica, granulomatose de Wegener, síndrome de Wernicke-Korsakoff, doença de Wilson, rejeição do xenoenxerto de qualquer tecido ou

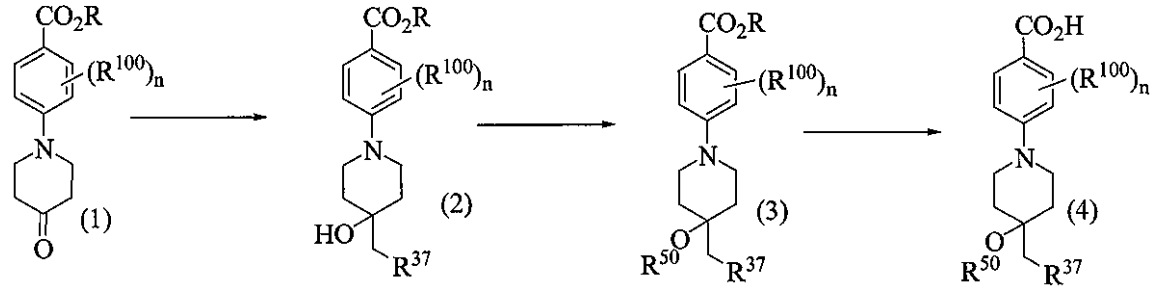
órgão, Yersinia e Salmonella associadas artropatia e similares.

Esquemas e Experimentos

Os seguintes esquemas são apresentados para prover o que é acreditado ser a descrição mais útil e prontamente entendida de procedimentos de aspectos conceituais desta invenção. Os compostos desta invenção podem ser feitos por processos sintéticos químicos, exemplos dos quais são mostrados aqui. É conhecido ser entendido que a ordem das etapas nos processos pode ser variada, que reagents, solvents e condições de reações podem ser substituídos para aqueles especificamente mencionados, e que as porções vulneráveis podem ser protegidas e desprotegidas quando necessário.

As seguintes abreviações possuem os significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; AD-mix-β significa uma mistura de $(DHQD)_2FAL$, $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3, e K_2SO_4); 9-BBN significa 9-borabiciclo(3.3.1)nonana; Boc significa tert-butoxicarbonila; $(DHQD)_2FAL$ significa hidroquinidina dietil éter 1,4-ftalazinediila; DBU significa 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-ena; DIBAL significa hidreto de diisobutilaluminio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DMF significa N,N-dimetilformamida; dmpe significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO significa DMSO; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)-butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dppm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC·HCl significa cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxicarbonila; HATU significa hexafluorofosfato de O -(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N'N'N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa isopropil álcool; MP-BH_3 significa cianoboridrato de trietilamônio metilpolistireno macroporoso; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-clorossuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PF_3 significa trifenilfosfina.

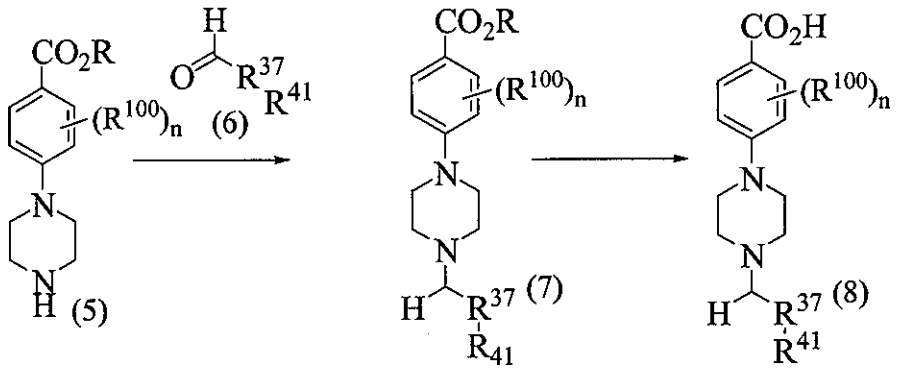
ESQUEMA 1



os compostos da Fórmula (4) podem ser preparados como no ESQUEMA 1, e podem ser usados como descrito no ESQUEMA 7 para preparar os compostos da Fórmula (I), que são representativos dos compostos da presente invenção. Os compostos da Fórmula (1) em que R é alquila, R^{100} é tal como descrito para os substitutos em R^{26}, e n é 1, 2, ou 3; podem ser convertido em compostos da Fórmula (2) usando $R^{37}CH^2MgX^1$, em que X^1 é a haleto, em um solvente tal como, mas não limitado a éter ou tetrahidrofurano. Os compostos da Fórmula

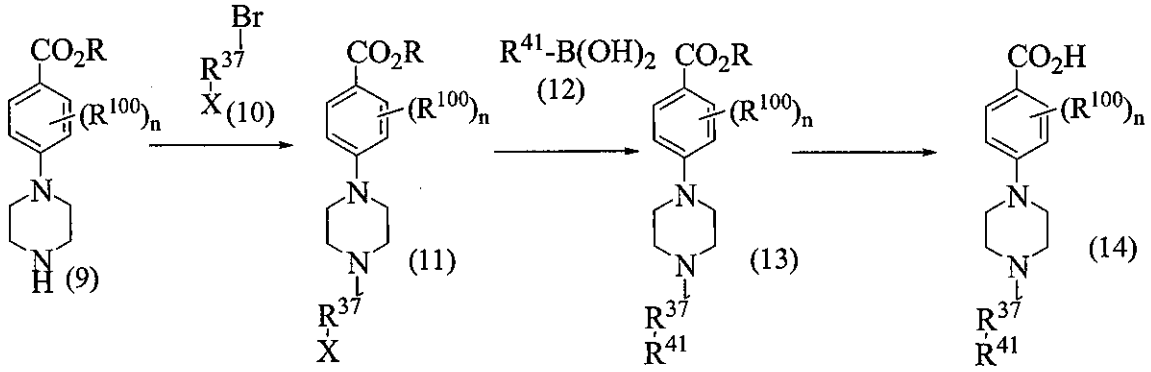
(3) podem ser preparados a partir dos compostos da Fórmula (2) usando uma base forte tal como NaH e $R^{50}X^2$, em que X^2 é a haleto e R^{50a} é como descrito aqui. Os compostos da Fórmula (3), quando tratados com NaOH ou LiOH, irão prover os compostos da Fórmula (4).

ESQUEMA 2



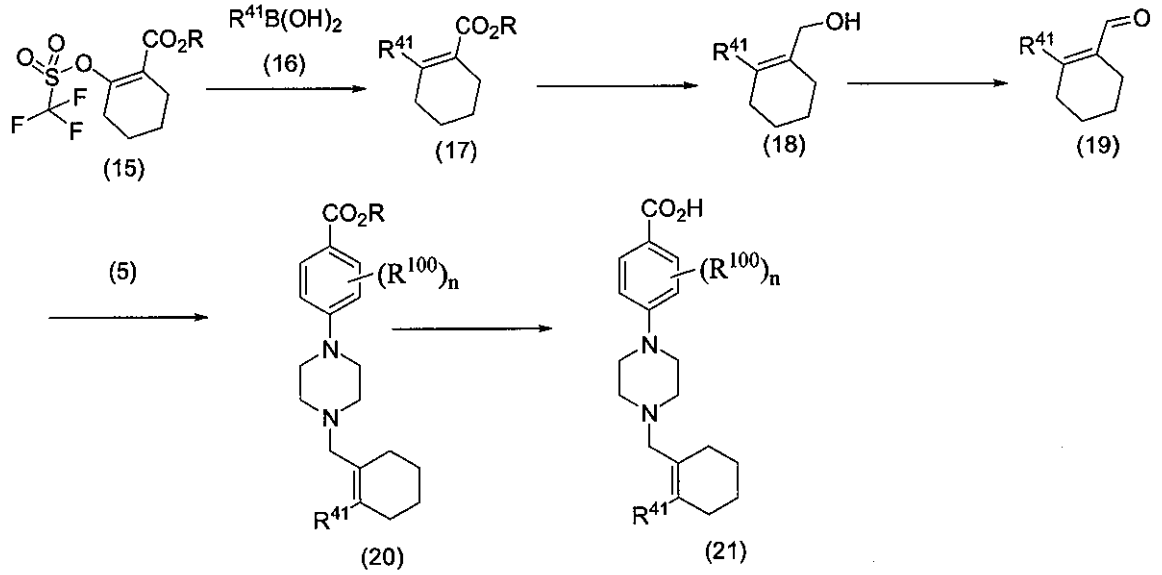
Como mostrado no esquema 2, os compostos da Fórmula (5) podem ser reagidos com os compostos da Fórmula (6) e um agente redutor para prover os compostos da Fórmula (7). Exemplos de agente redutor incluem boridrato de sódio, cianoboridrato de sódio, triacetoxiboridrato de sódio, cianoboridrato suportado por polímero, e similares. A reação é tipicamente desempenhada em um solvente tal como, mas não limitado a metanol, tetrahidrofurano, e diclorometano ou misturas dos mesmos. Os compostos da Fórmula (8) podem ser preparados a partir dos compostos da Fórmula (7) como descrito no esquema 1, e podem ser usados como descrito no esquema 7 para preparar os compostos da Fórmula (I).

ESQUEMA 3



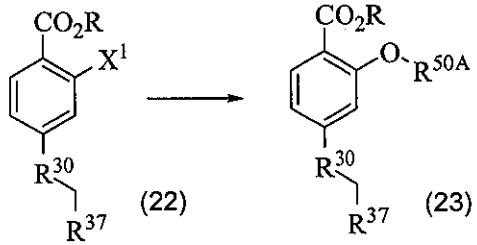
Os compostos da Fórmula (9), quando reagidos com um composto da Fórmula (10) em que X é um haleto ou triflato, e uma base irá prover um composto da Fórmula (11). Bases úteis nas reações incluem trietilamina, diisopropiletilamina e similares. Os compostos da Fórmula (13), em que R^{41} é como descrito aqui para substituintes em R^{37}, podem ser preparados a partir dos compostos da Fórmula (11) e compostos da Fórmula (12) usando as condições de acoplamento Suzuki conhecida por aqueles versados na técnica e prontamente disponíveis na literatura. Os compostos da Fórmula (14) podem ser preparados a partir dos compostos da Fórmula (13) como descrito no esquema 1, e podem ser usados como descrito no esquema 7 para preparar os compostos da Fórmula (I).

ESQUEMA 4



Como mostrado no esquema 4, os compostos da Fórmula (17) podem ser preparados a partir dos compostos da Fórmula (15) e compostos da Fórmula (16), em que R é alquila e R^{41} é como descrito aqui, usando as condições de acoplamento Suzuki conhecidas por aqueles versados na técnica e prontamente disponíveis na literatura. Os compostos da Fórmula (17) podem ser reduzidos a compostos da Fórmula (18) usando um agente redutor tal como $LiAlH_4$ em um solvente tal como, mas não limitado a dietil éter ou THF. Os compostos da Fórmula (19) podem ser preparados a partir dos compostos da Fórmula (18) usando as condições de oxidação de Dess-Martin periodinana ou Swern conhecida por aqueles versados na técnica e prontamente disponíveis na literatura. Os compostos da Fórmula (19) podem ser reagidos com um composto da Fórmula (5) e um agente redutor para prover os compostos da Fórmula (20). Exemplos de agente redutor incluem boridrato de sódio, cianoboridrato de sódio, triacetoxiboridrato de sódio, cianoboridrato suportado por polímero, e similares. A reação é tipicamente desempenhada em um solvente tal como, mas não limitado a metanol, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, e diclorometano ou misturas dos mesmos. Os compostos da Fórmula (21) podem ser preparados a partir dos compostos da Fórmula (20) como descrito no esquema 1, e podem ser usados como descrito no esquema 7 para preparar os compostos da Fórmula (I).

ESQUEMA 5

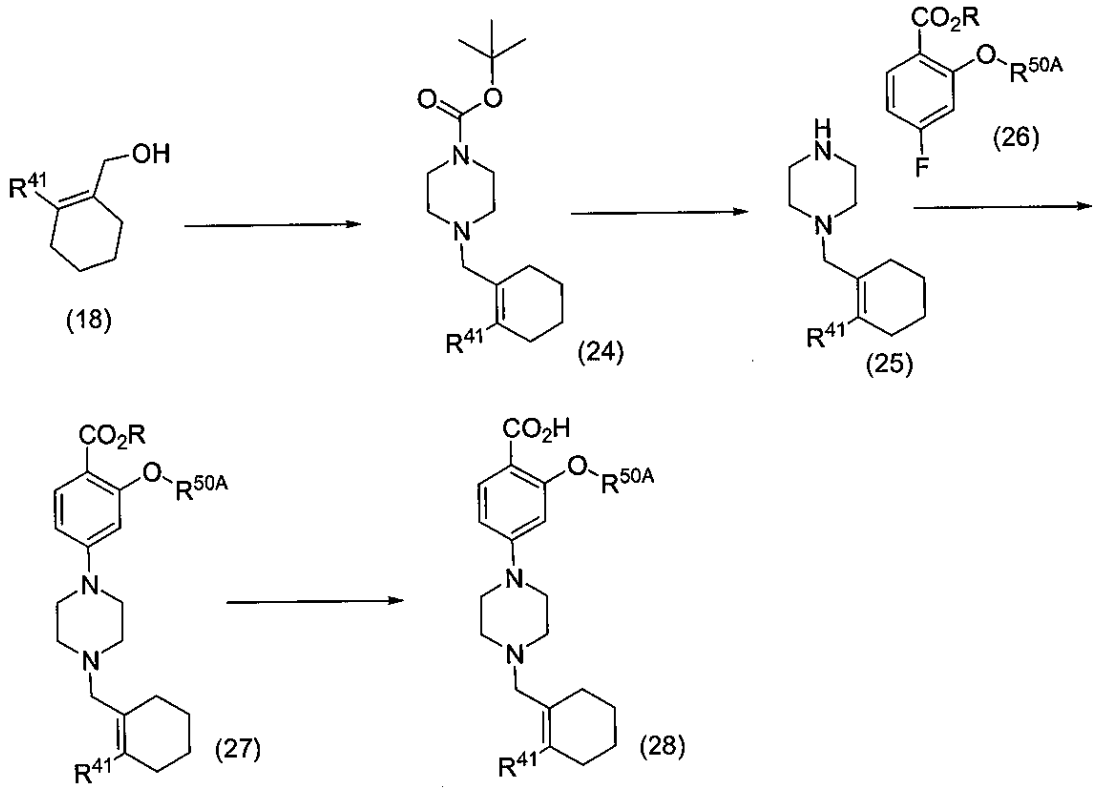


Como mostrado no esquema 5, os compostos da Fórmula (22), em que R é alquila,

podem ser convertidos a compostos da Fórmula (23) reagindo o formador, em que X^1 é Cl, Br, I, ou CF_3SO_3-, e compostos da Fórmula R^{50A}-OH e um catalisados, com ou sem uma prirmeira base. Exemplos de catalisadores incluem trifluorometanesulfonato de cobre(I) tolueno complexo, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, e $Pd_2(dba)_3$. Exemplos de primeira base incluem trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, K_3PO_4, e misturas dos mesmos.

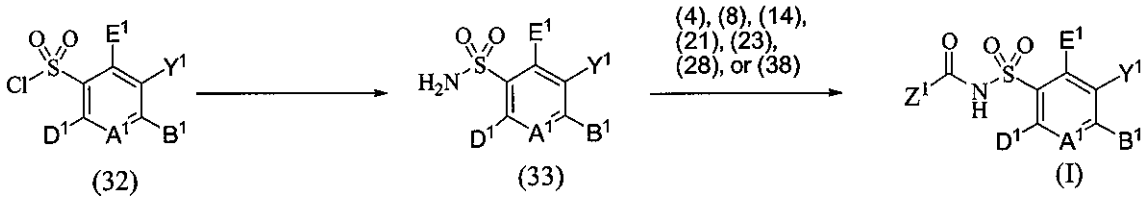
Os compostos da Fórmula (22) podem ser convertidos a compostos da Fórmula (23) reagindo o formador, quando X^1 é Cl, F, ou NO_2, e compostos da Fórmula R^{50A}-OH com uma primeira base. Exemplos de primeira base incluem trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, K_3PO_4, e misturas dos mesmos.

ESQUEMA 6



Os compostos da Fórmula (18) podem ser reagidos com cloreto de mesila e uma base tal como, mas não limitado a trietilamina, seguido por N-t-butoxicarbonilpiperazine, para prover os compostos da Fórmula (24). Os compostos da Fórmula (25) podem ser preparados reagindo os compostos da Fórmula (24) com trietilsilana e ácido trifluoroacético. Os compostos da Fórmula (25) podem ser reagidos com os compostos da Fórmula (26) e HK_2PO_4 para prover os compostos da Fórmula (27) em um solvente tal como, mas não limitado a dimetilsulfóxido. Os compostos da Fórmula (28) podem ser preparados a partir dos compostos da Fórmula (27) como descrito no esquema 1, e podem ser usados como descrito no esquema 7 para preparar os compostos da Fórmula (I).

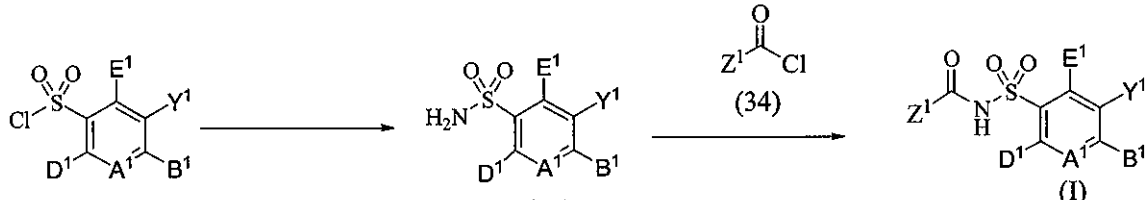
ESQUEMA 7



(32) (33) (I)

Como mostrado no esquema 7, os compostos da Fórmula (32), que podem ser preparados como descrito aqui, podem ser convertidos a compostos da Fórmula (33) reagindo o formador com amônia. Os compostos da Fórmula (33) podem ser convertidos a compostos da Fórmula (I) reagindo o formador e os compostos da Fórmula (4), (8), (14), (21), (23), (28), ou (38) e uma agente de acoplamento, com ou sem uma primeira base. Exemplos de agentes de acoplamento inlcuem cloridrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfônio. Exemplos de primeira base incluem trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina, e misturas dos mesmos.

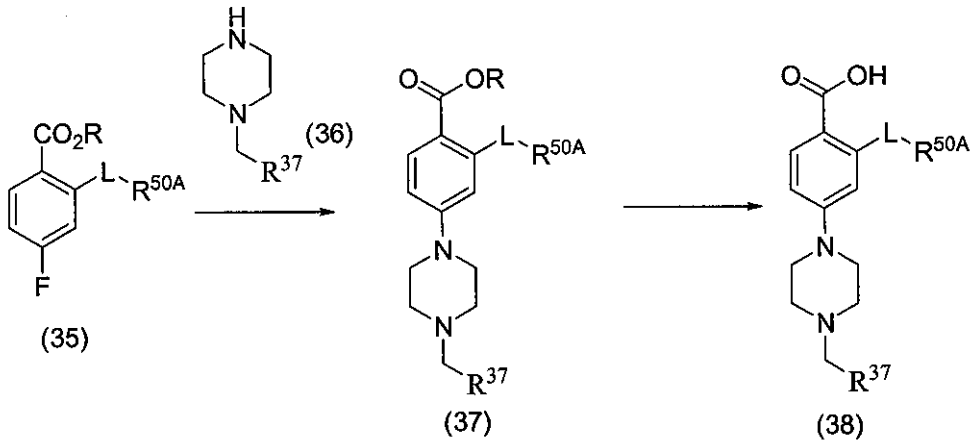
ESQUEMA 8



(32) (33) (I)

Os compostos da Fórmula (33), preparado como descrito no esquema 7, podem também ser convertidos em compostos da Fórmula (I) reagindo o formador e os compostos da Fórmula (34) e uma primeira base. Exemplos de primeira base incluem, mas não estão limitados a hidreto de sódio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina, e misturas dos mesmos.

ESQUEMA 9

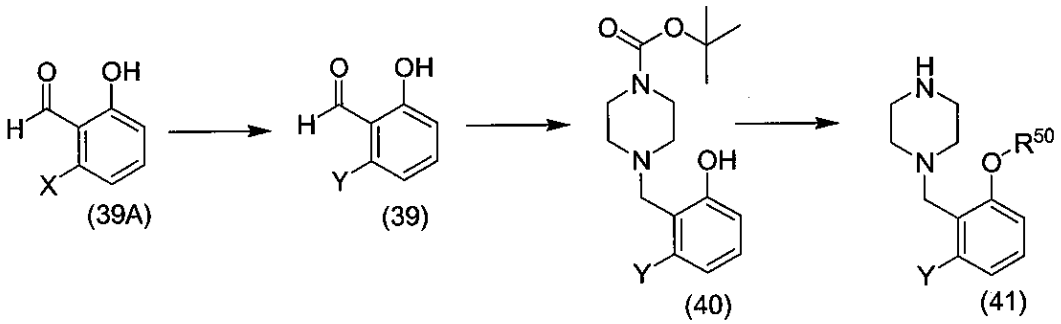


(35) (37) (38)

Como mostrado no esquema 9, compostos da Fórmula (35), em que L é uma ligação, alquila, O, S, S(O), $S(O)_2$, NH, etc., podem ser reagidos com compostos da Fórmula (36), para prover os compostos da Fórmula (37). A reação é tipicamente desempenhada em

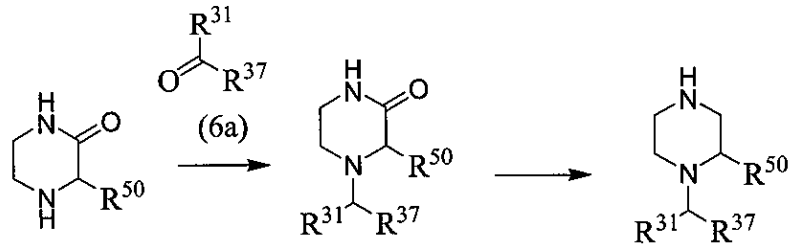
temperaturas elevadas em um solvente tal como, mas não limitado a dimetilsulfóxido, e pode exigir o uso de uma base tal como, mas não limitado a fostato de potássio, carbonato de potássio, e similares. Compostos da Fórmula (38) podem ser preparados a partir dos compostos da Fórmula (37) como descrito no esquema 1, e podem ser usados como descrito no esquema 7 para preparar os compostos da Fórmula (I).

ESQUEMA 10



Compostos da Fórmula (39), em que Y é como descrito aqui para substituintes em R^{37}, podem ser preparados a partir dos compostos da Fórmula (39A) em que X é um haleto ou triflato, e Y-$B(OH)_2$ usando as condições de acoplamento Suzuki conhecidas por aqueles versados na técnica e prontamente disponíveis na literatura. Compostos da Fórmula (39) podem ser reagidos com carboxilato de piperazina-1-terc-butila e um agente redutor tal como triacetoxiboridrato de sódio para prove os compostos da Fórmula (40). A reação é tipicamente desempenhada em um solvente tal como, mas não limitado a cloreto de metileno. Compostos da Fórmula (41) podem ser preparados a partir dos compostos da Fórmula (40) reagindo o último com $R^{50}X$, em que X é a haleto, e NaH em um solvente tal como N,N-dimetilformamida, e a seguir o material resultante pode ser tratado com trietilsilano e ácido trifluoroacético em diclorometano. Compostos da Fórmula (41) podem ser usados como descrito no esquema 9 em que CH_2R^{37} é como mostrado na Fórmula (41).

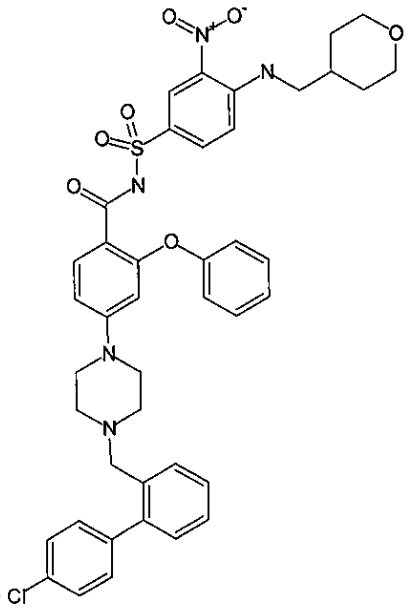
ESQUEMA 11



Como mostrado no esquema 11, piperazin-2-ona substituído em que R^{50} é alquila, pode ser reagido com compostos da Fórmula (6a) e um agente redutor tal como triacetoxiboridrato de sódio em diclorometano para prover os compostos da Fórmula (42). Compostos da Fórmula (42) podem ser reduzidos a compostos da Fórmula (43) usanod um agente redutor tal como, mas não limitado a hidreto de lítio alumínio em um solvente tal como, mas

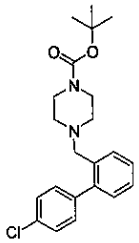
não limitado a tetrahidrofurano. Compostos da Fórmula (43) podem ser usados como descrito no esquema 9 em que CH_2R^{37} é como mostrado na Fórmula (43).

Os seguintes exemplos são apresentados para prover o que é acreditado ser a descrição mais útil e entendida de procedimentos e aspectos conceituais desta invenção. Os compostos exemplificados foram nomeados como ACD/ChemSketch Version 5.06 (05 June 2001, Advanced Chemistry Development Inc. ,Toronto, Ontario), ACD/ChemSketch Version 12.01 (13 May 2009), ou ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Intermediates were named using ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).



EXEMPLO 1

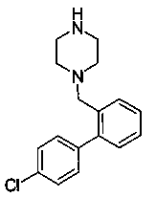
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 1A

Carboxilato de 4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazine-1- terc-butila

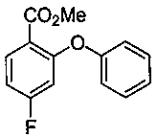
4'-Clorobifenil-2-carbaldeído (EXEMPLO 27C) (4.1 g), carboxilato de piperazine-1-terc-butila (4.23 g), e triacetoxiboridrato de sódio (5.61 g) em CH_2Cl_2 (60 mL) foram combinados agitados por 24 horas. A reação foi resfriada bruscamente com metanol e vertida em éter. A solução foi lavada com água e salmoura, concentrada, e cromatografada em sílica gel com 2-25% acetato de etila /hexanos.



EXEMPLO 1B

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

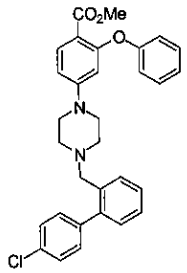
Exemplo 1A (3.0 g) e trietilsilano (1 mL) foram agitados em CH_2Cl_2 (30 mL) e ácido trifluoroacético (30 mL) por 2 horas, e a reação foi concentrada, e então retomada em éter e concentrada novamente. O produto foi usado sem purificação adicional.



EXEMPLO 1C

Fenoxibenzoato de 4-fluoro-2- metila

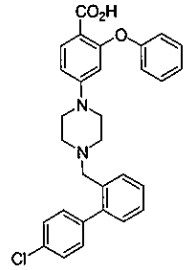
Fluorobenzoato de 2-bromo-4- metila (1 g), fenol (0.565 g), carbonato de césio (1.96 g), triflato tolueno de cobre(I) complexo (0.087 g), e acetato de etila (0.034 mL) em tolueno (12 mL) foi agitado em 110°C por 24 horas. A reação foi resfriada e cromatografada em sílica gel com 5% de acetato de etila /hexanos.



EXEMPLO 1D

Fenoxibenzoato de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2- metila

Exemplo 1C (630 mg), exemplo 1B, e K_2CO_3 (707 mg) foram agitados em dimetilsulfóxido a 125°C por 5 horas. A reação foi resfriada e cromatografada em sílica gel com 10% de acetato de etila/hexanos.

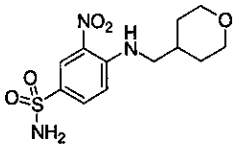


EXEMPLO 1E

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzóico

Exemplo 1D (600 mg) foi agitado em 25 mL 2:1 dioxano/1M NaOH a 60°C por 24

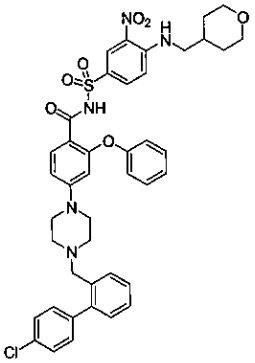
horas. A solução foi resfriada e ajustada a f 4 com solução de NaH_2PO_4 e HCl concentrado, e extraída co acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura e seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado.



EXEMPLO 1F

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

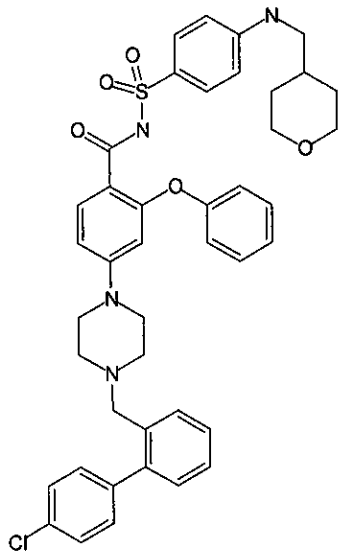
4-Fluoro-3-nitrobezenossulfonamida (2.18 g), (tetrahidropiran-4-il)metilamina (1.14 g), e trietilamina (1 g) foram agitados em tetrahidrofurano (30 mL) por 24 horas. A solução foi diluída com acetato de etila, lavada com solução de NaH_2PO_4 e salmoura, e seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O produto foi triturado a partir de acetato de etila.



EXEMPLO 1G

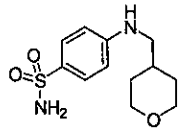
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida

Exemplo 1E (90 mg), exemplo 1F (45 mg), cloridrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (65 mg), e 4-dimetilaminopiridina (22 mg) foram agitados em CH_2Cl_2 (4 mL) por 24 horas. A reação foi resfriada e cromatografada em sílica gel com 20-100% de acetato de etila/hexanos. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.55 (brs, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.46 (m, 6H), 7.35 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 3.86 (br d, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.37 (br s, 2H), 3.15 (br s, 4H), 2.34 (br s, 4H), 1.91 (br s, 4H), 1.64 (br d, 2H), 1.29 (m, 3H).



EXEMPLO 2

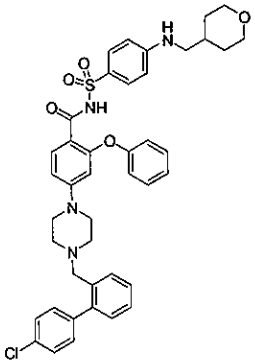
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 2A

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

4-Aminobezenosulfonamida (6.80 g), tetrahidropiran-4-carboxaldeído (4.96 g), e triacetoxiboridrato de sódio (16.74 g) em tetrahidrofurano (300 mL) e ácido acético (15 mL) foram agitados por 24 horas. A reação foi concentrada e retomada em acetato de etila. A solução resultante foi lavada com água e salmoura, concentrada, e cromatografada em sílica gel com 50% de acetato de etila/hexanos.

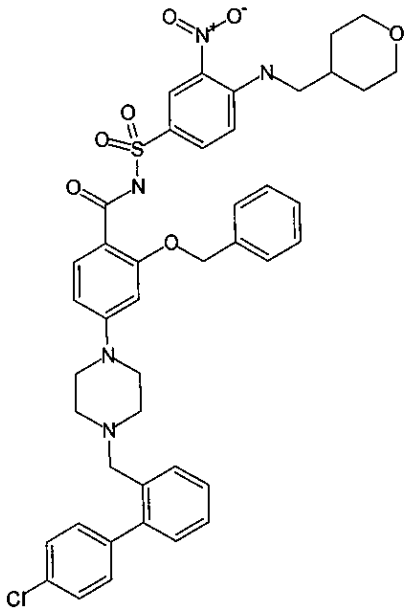


EXEMPLO 2B

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

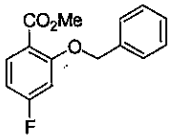
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 2A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsulfóxido-d6/D_2O) δ 7.54 (d, 1H), 7.46 (m, 8H), 7.36

(m, 4H), 7.24 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.55 (d, 2H), 6.30 (d, 1H), 3.86 (dd, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.10 (br s, 4H), 2.96 (d, 2H), 2.32 (br s, 4H), 1.76 (m, 1H), 1.64 (d, 2H), 1.20 (m, 2H).



EXEMPLO 3

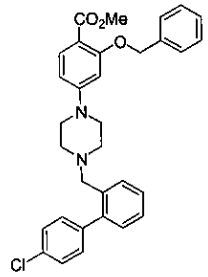
2-(benziloxi)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 3A

Fluorobenzoato de 2-(benziloxi)-4- metila

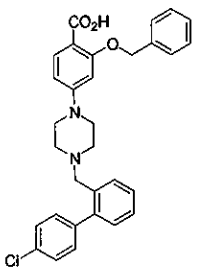
Hidroxibenzoato de 4-fluoro-2- metila (2.00 g), brometo de benzila (1.54 mL), e carbonato de césio (4.60 g) em N,N-dimetilformamida (50 mL) foram agitados por 24 horas. A reação foi retomada em éter e lavada 3x com solução 1M de NaOH, e salmoura, a seguir concentrado para dar o produto bruto.



EXEMPLO 3B

Benzoato de 2-(benziloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) metila

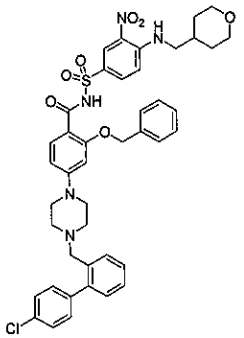
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 3A pelo exemplo 1C no exemplo 1D.



EXEMPLO 3C

Ácido 2-(benziloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) benzóico

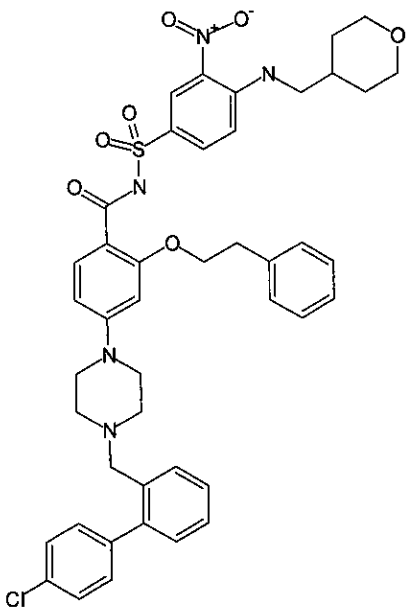
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 3B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 3D

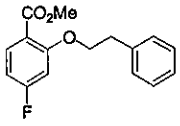
2-(benziloxi)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 3C pelo exemplo 1E no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 10.90 (br s, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.33-7.55 (m, 12H), 7.18-7.27 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.86 (br d, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.31 (m, 8H), 2.34 (br s, 4H), 1.91 (br s, 2H), 1.64 (br d, 2H), 1.29 (m, 3H).



EXEMPLO 4

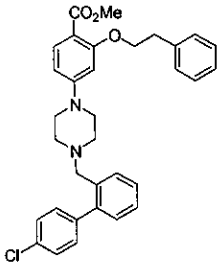
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(2-feniletoxi) benzamida



EXEMPLO 4A

Fenetoxibenzoato de 4-fluoro-2- metila

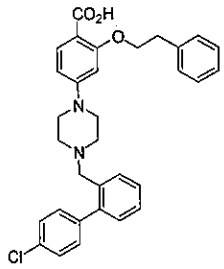
Hidroxibenzoato de 4-fluoro-2- metila (1.00 g) e fenetil álcool (0.64 mL) foram adicionados a trifenilfosfina (1.54 g) e diisopropilazodicarboxilato (1.04 mL) em tetrahidrofurano (20 mL) a 0°C, e a reação foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. a mistura foi cromatografada em sílica gel com 5% de acetato de etila/hexanos.



EXEMPLO 4B

Fenetoxibenzoato de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2- metila

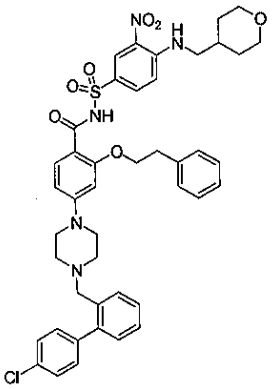
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 4A pelo exemplo 1C no exemplo 1D.



EXEMPLO 4C

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenetoxibenzóico

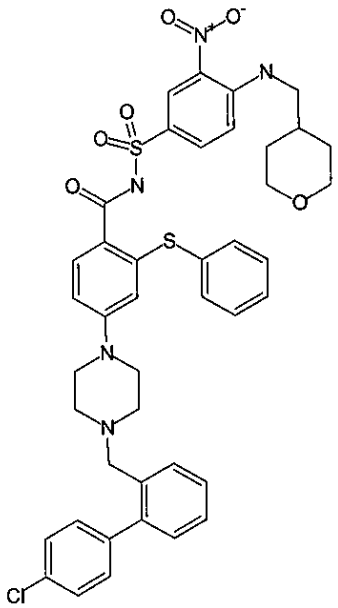
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 4B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 4D

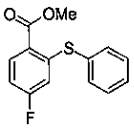
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(2-feniletoxi) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 4C pelo exemplo 1E no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 10.75 (br s, 1H), 8.66 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.47 (m, 6H), 7.20-7.40 (m, 8H), 6.53 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.85 (br d, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.25 (m, 8H), 3.13 (t, 2H), 2.36 (br s, 4H), 2.21 (br s, 2H), 1.62 (br d, 2H), 1.20 (m, 2H), 1.17 (m, 1H).



EXEMPLO 5

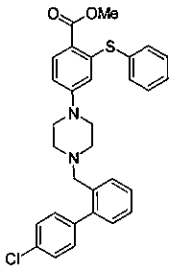
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(feniltio) benzamida



EXEMPLO 5A

Benzoato de 4-fluoro-2-(feniltio) metila

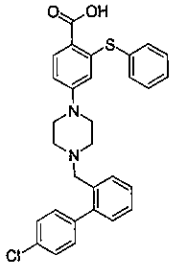
Ácido 5-Fluoro-2-(metoxicarbonil)fenilborônico (1.00 g), 2-(feniltio)isoindoline-1,3-diona (0.86 g), e (2-hidroxi-3,5-diisopropilbenzoilóxi)cobre (0.29 g) foram agitados em dioxano (15 mL) a 50°C por 24 horas. A mistura de reação foi cromatografada em sílica gel COM 5% DE acetato de etila/hexanos.



EXEMPLO 5B

Benzoato de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(feniltio) metila

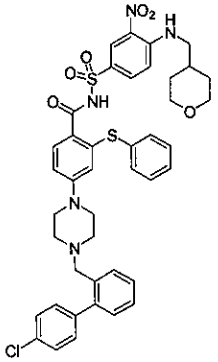
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 5A pelo exemplo 1C no exemplo 1D.



EXEMPLO 5C

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(feniltio) benzóico

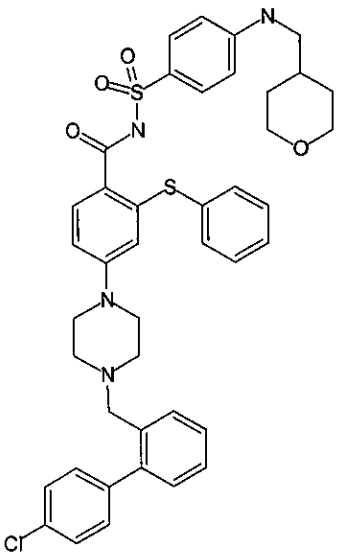
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 5B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 5D

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

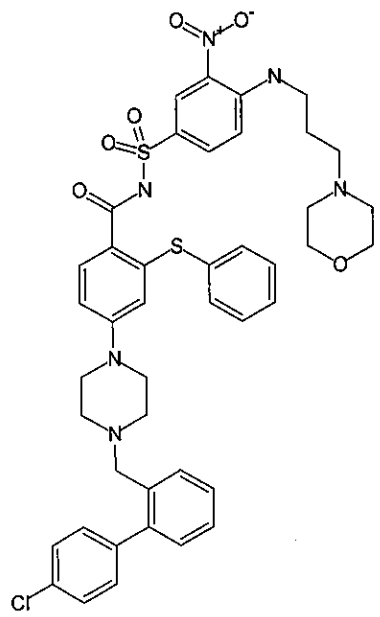
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 5C pelo exemplo 1E no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.95 (br s, 1H), 8.59 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.15-7.50 (m, 14H), 6.73 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 2.94 (br s, 4H), 2.30 (br s, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).



.0 EXEMPLO 6

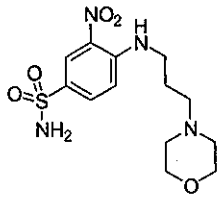
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(feniltio)-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 5C pelo exemplo 1E e o exemplo 2A por exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsulfóxido-d6/D_2O) δ 7.65 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.33-7.48 (m, 12H), 7.24 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.66 (d, 2H), 6.17 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.92 (br s, 4H), 2.25 (br s, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.63 (d, 2H), 1.20 (m, 2H).



EXEMPLO 7

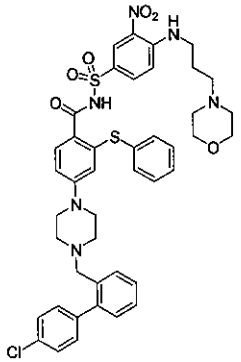
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(feniltio) benzamida



EXEMPLO 7A

4-(3-morfolinopropilamino)-3- nitrobezenossulfonamida

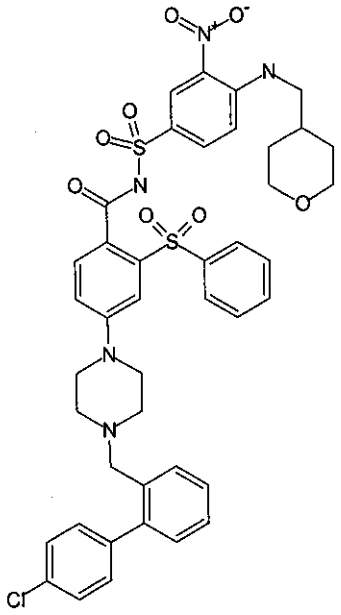
O composto de título foi preparado substituindo 3-(N-morfolinil)-1-propilamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no exemplo 1F.



EXEMPLO 7B

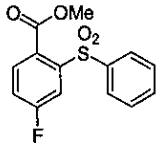
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(feniltio) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 5C pelo exemplo 1E e o exemplo 7A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 10.20 (br s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.95 (dd, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.31-7.51 (m, 10H), 7.12-7.26 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.07 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.32 (m, 6H), 2.88 (m, 4H), 2.27 (m, 4H), 1.91 (m, 2H).



EXEMPLO 8

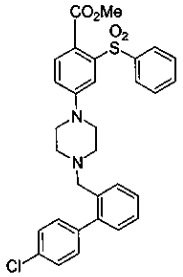
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(fenilsulfonil) benzamida



EXEMPLO 8A

Benzoato de 4-fluoro-2-(fenilsulfonil) metila

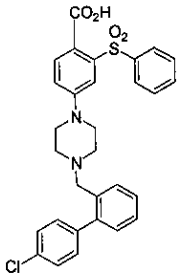
Exemplo 5A (0.30 g) e $KMnO_4$ (1.80 g) foram agitados em ácido acético (40 mL) a 60°C por 24 horas. a mistura de reação foi filtrada através de um plugue de sílica gel, concentrada, e cromatografada em sílica gel com 50% de acetato de etila/hexanos.



EXEMPLO 8B

Benzoato de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(fenilsulfonil) metila

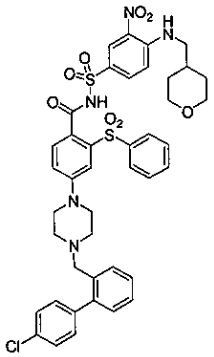
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 8A pelo exemplo 1C no exemplo 1D.



EXEMPLO 8C

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(fenilsulfonil) benzóico

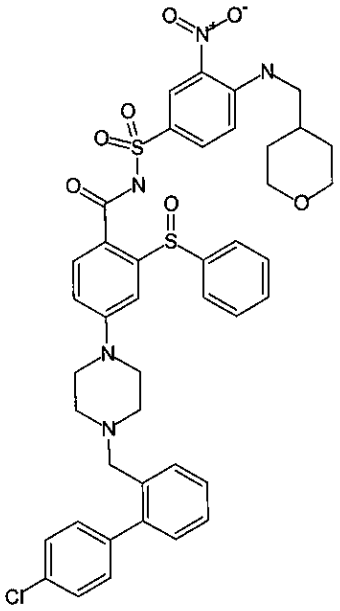
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 8B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 8D

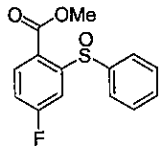
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(fenilsulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 8C pelo exemplo 1E no exemplo 1G. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.95 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.46 (m, 5H), 7.40 (m, 4H), 7.11 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.39 (m, 6H), 3.19 (m, 6H), 2.37 (br s, 4H), 1.91 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.26 (m, 2H).



EXEMPLO 9

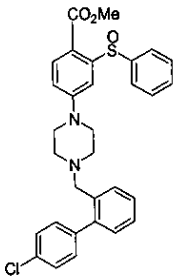
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(fenilsulfinil) benzamida



EXEMPLO 9A

Benzoato de 4-fluoro-2-(fenilsulfinil) metila

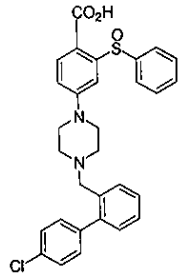
OXONE® (Dupont) (5.60 g) foi adicionado em porções longas por 1 hora ao exemplo 5A (1.00 g) em uma mistura de ácido acético (30 mL), água (30 mL) e CH_2Cl_2 (20 mL), e a reação foi agitada por um adicional de 1 hora. A mistura de reação foi retomada em acetato de etila, lavada com solução de $Na_2S_2O_3$, água, e salmoura, concentrada, e cromatografada em sílica gel com 5 a 25% de acetato de etila/hexanos.



EXEMPLO 9B

Benzoato de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(fenilsulfinil) metila

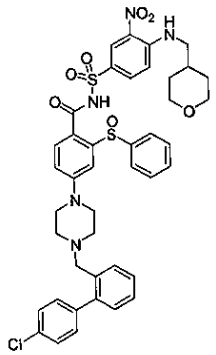
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 9A pelo exemplo 1C no exemplo 1D.



EXEMPLO 9C

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(fenilsulfinil) benzóico

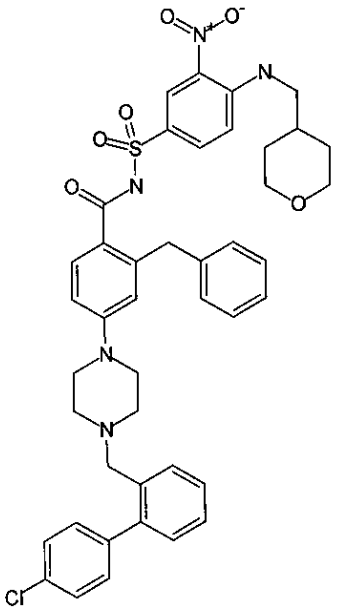
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 9B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 9D

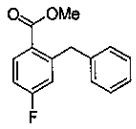
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(fenilsulfinil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 9C pelo exemplo 1E no exemplo 1G. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsulfóxido-d6/D_2O) δ 8.51 (s, 1H), 7.85 (dd, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.48 (m, 8H), 7.32 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.14 (m, 4H), 6.97 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.35 (d, 2H), 3.34 (m, 6H), 3.27 (t, 2H), 2.74 (br s, 4H),1.93 (m, 1H), 1.64 (d, 2H), 1.28 (m, 2H).



EXEMPLO 10

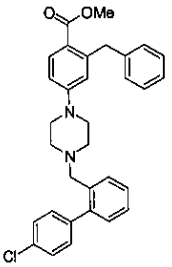
2-benzil-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 10A

Fluorobenzoato de 2-benzil-4- metila

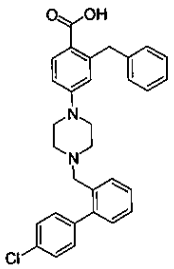
Ácido 5-Fluoro-2-(metóxicarbonil) fenilborônico (1.00 g), brometo de benzila (0.50 mL), K_2CO_3 (1.75 g), e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropalladium(II) ($PdCl_2(dppf)$) (0.17 g) foram agitados em tetrahidrofurano (20 mL) a 60°C por 24 horas. A mistura de reação foi cromatografada em sílica gel com 2% de acetato de etila/hexanos.



EXEMPLO 10B

Benzoato de 2-benzil-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) metila

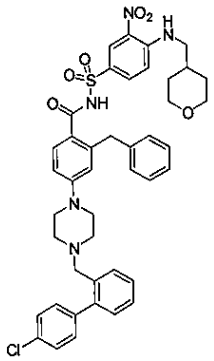
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 10A pelo exemplo 1C no exemplo 1D.



EXEMPLO 10C

Ácido 2-benzil-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) benzóico

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 10B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 10D

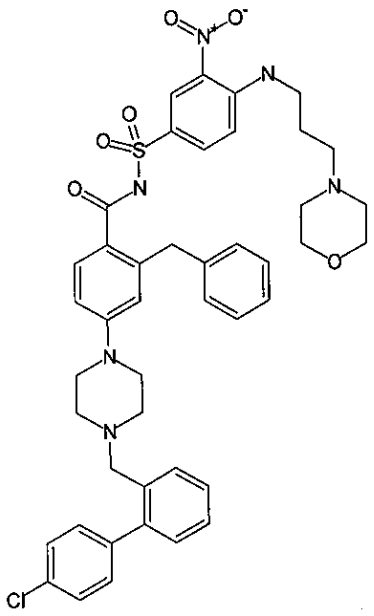
2-benzil-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 10C pelo exemplo 1E no exemplo 1G. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsulfóxido-d6/D_2O) δ 8.55 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.38-7.56 (m, 10H), 7.25 (m, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.83 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.85 (dd, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.37 (d, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.20 (br s, 4H), 2.44 (br s, 4H), 1.91 (m, 1H), 1.63 (d, 2H), 1.29 (m, 2H).

EXEMPLO 11

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

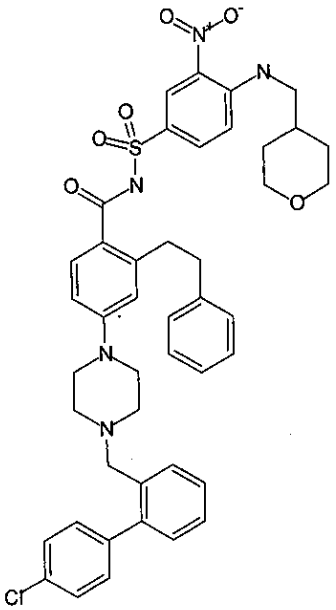
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 10C pelo exemplo 1E e o exemplo 2A por exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.70 (br s, 1H), 7.48 (m, 6H), 6.88 (m, 6H), 6.62 (m, 6H), 6.42 (dd, 2H), 3.83 (dd, 4H), 3.24 (m, 6H), 2.96 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.18 (m, 4H).



EXEMPLO 12

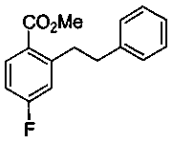
2-benzil-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 10C pelo exemplo 1E e o exemplo 7A por exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.90 (br s, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.48 (m, 7H), 7.40 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.97 (dd, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.04 (m, 5H), 3.72 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 3.40 (m, 8H), 3.21 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 1.98 (m, 2H).



EXEMPLO 13

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



EXEMPLO 13A

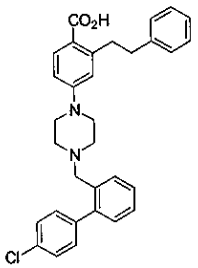
Fenetilbenzoato de 4-fluoro-2- metila

Fluorobenzoato de 2-bromo-4- metila (1.00 g), ácido (E)-stirilborônico (0.89 g), tetraquis(trifenilfosfine)palladio(0) (0.50 g), e K_3PO_4 (2.28 g) foram agitados em dioxano (17 mL) a 90°C por 24 horas. A mistura de reação foi cromatografada em sílica gel com 1 a 5% de acetato de etila/hexanos. O produto em metanol (10 ml) foi adicioando a 20 % em peso de 5% de Pd-C seco fresco e agitado por 4 dias com H_2 em uma garrafa de pressão. A mistura foi filtrada através de membrane de nylon e concentrada.

EXEMPLO 13B

Fenetilbenzoato de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2- metila

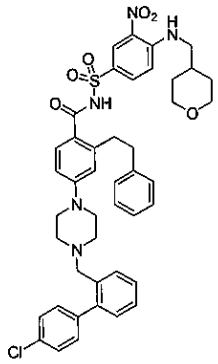
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 13A pelo exemplo 1C no exemplo 1D.



EXEMPLO 13C

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenetilbenzóico

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 13B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.

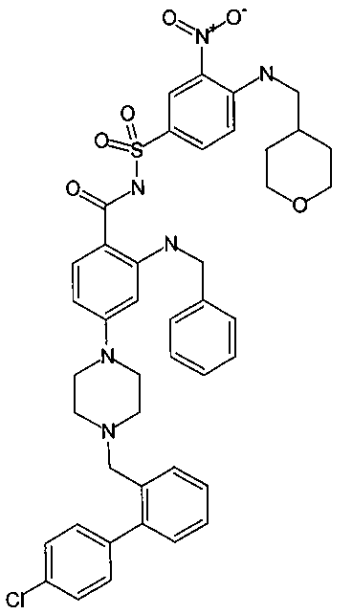


EXEMPLO 13D

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

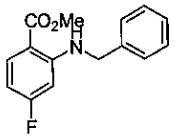
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 13C pelo exemplo 1E no exemplo 1G. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsulfóxido-d6/D_2O) δ 8.62 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.91

(m, 1H), 7.35-7.52 (m, 6H), 7.19 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.99 (m, 4H), 6.83 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.11 (br s, 4H), 2.91 (t, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.38 (br s, 4H), 1.81 (m, 1H), 1.54 (d, 2H), 1.23 (m, 2H).



EXEMPLO 14

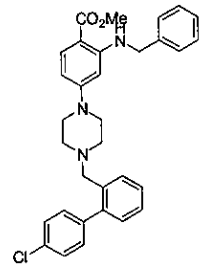
2-(benzilamino)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 14A

Fluorobenzoato de 2-(benzilamino)-4- metila

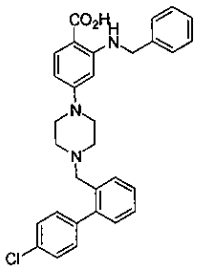
Fluorobenzoato de 2-amino-4- Metila (0.90 g), benzaldeído (0.54 mL), triacetoxiboridrato de sódio (1.58 g) e ácido acético (0.3 mL) em CH_2Cl_2 (20 mL) foram agitados por 3 horas. A reação foi resfriada bruscamente com metanol, concentrada, e cromatografada em sílica gel com 5% de acetato de etila/hexanos.



EXEMPLO 14B

Benzoato de 2-(benzilamino)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) metila

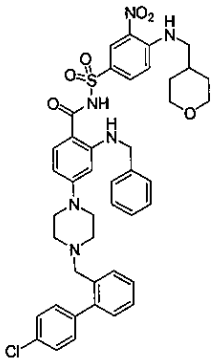
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 14A pelo exemplo 1C no exemplo 1D.



EXEMPLO 14C

Ácido 2-(benzilamino)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) benzóico

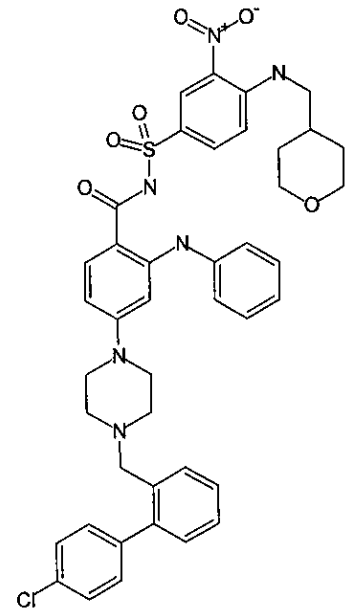
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 14B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 14D

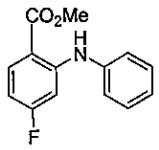
2-(benzilamino)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 14C eplo exemplo 1E no exemplo 1G. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsulfóxido-d6/D_2O) δ 8.58 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.20-7.29 (m, 8H), 6.15 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.12 (br s, 4H), 2.39 (br s, 4H), 1.90 (m, 1H), 1.62 (d, 2H), 1.27 (m, 2H).



EXEMPLO 15

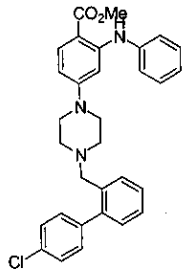
2-anilino-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 15A

Benzoato de 4-fluoro-2-(fenilamino) metila

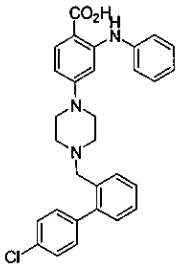
Fluorobenzoato de 2-bromo-4- metila (1.00 g), anilina (0.47 mL), acetato de paládio(II) (0.048 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (0.214 g) e Cs_2CO_3 (2.08 g) em tolueno (12 mL) foram agitados a 90°C por 24 horas. A reação foi concentrada e cromatografada em sílica gel com 5 a 50% de acetato de etila/hexanos.



EXEMPLO 15B

Benzoato de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(fenilamino) metila

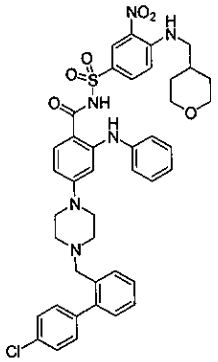
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 15A pelo exemplo 1C no exemplo 1D.



EXEMPLO 15C

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(fenilamino) benzóico

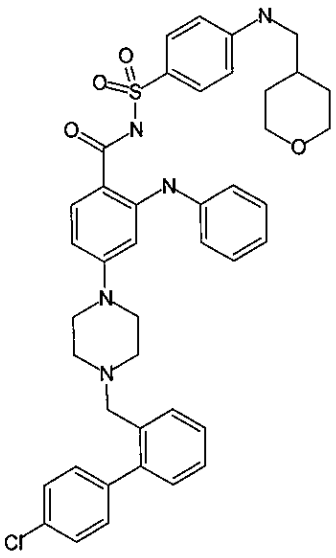
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 15B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 15D

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

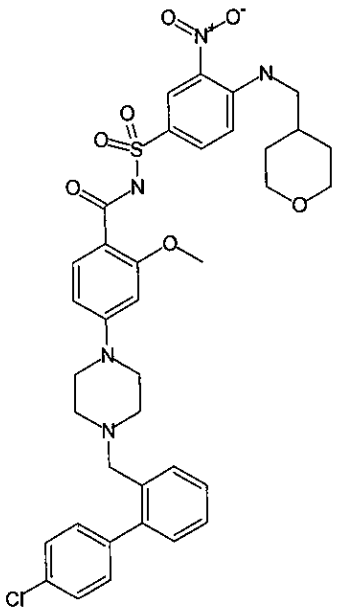
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 15C pelo exemplo 1E no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.55 (br s, 1H), 8.56 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.47 (m, 6H), 7.25 (m, 4H), 7.12 (d, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.38 (dd, 1H), 3.81 (dd, 2H), 3.37 (br s, 4H), 3.12 (br s, 4H), 2.41 (br s, 4H), 1.91 (m, 1H), 1.61 (br d, 2H), 1.23 (m, 4H).



EXEMPLO 16

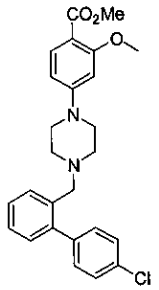
2-anilino-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 15C pelo exemplo 1E e o exemplo 2A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsulfóxido-d6/D_2O) δ 7.78 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.47 (m, 6H), 7.36 (m, 3H), 7.27 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.05 (br s, 4H), 2.93 (d, 2H), 2.37 (br s, 4H), 1.77 (m, 1H), 1.63 (d, 2H), 1.20 (m, 2H).



EXEMPLO 17

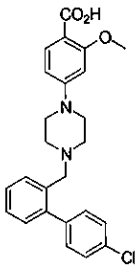
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-metoxi-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 17A

Metoxibenzoato de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2- metila

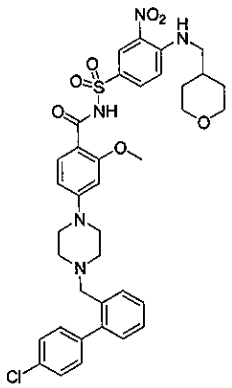
Ácido metil-4-bromo-2-metoxibenzóico (700 mg), exemplo 1B (983 mg), K_3PO_4 (909 mg), tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio(0) (78 mg), e 2-(di-t-butilfosfino)bifenila (102 mg) foram agitados em 1,2-dimetoxietano (10 mL) a 80°C por 24 horas. A mistura de reação was cromatografada em sílica gel com 20 a 50% de acetato de etila/hexanos.



EXEMPLO 17B

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metoxibenzóico

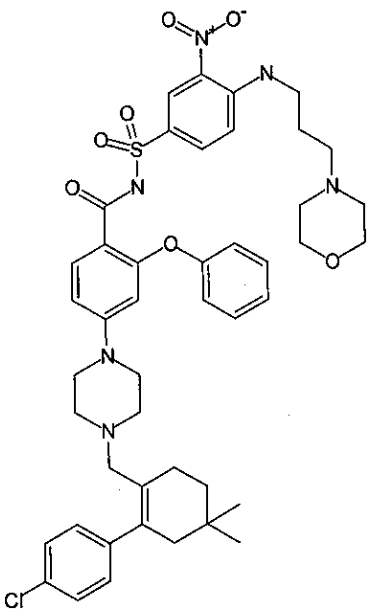
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 17A pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 17C

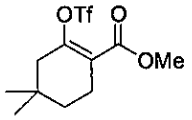
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-metoxi-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 17B pelo exemplo 1E no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 10.81 (br s, 1H), 8.64 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.20-7.54(m, 10H), 6.52 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.27 (br s, 4H), 2.39 (br s, 4H), 1.91 (m, 1H), 1.62 (br d, 2H), 1.27 (m, 4H).



EXEMPLO 18

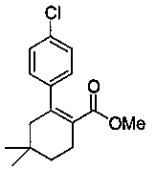
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 18A

Enecarboxilato de 4,4-dimetil-2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclohex-1- metila

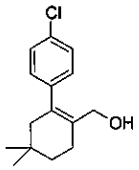
A uma suspensão de hexano lavada com NaH (17 g) em diclorometano (700 mL), 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona (38.5 g) foi adicionada a 0°C. Após agitação por 30 minutos, a mistura foi resfriada a –78°C e anidrido trifluorometanesulfônico (40 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 24 horas. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca, e concentrada para dar o produto.



EXEMPLO 18B

Enecarboxilato de 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1- metila

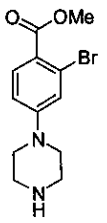
Exemplo 18A (62.15g), ácido 4-clorofenilborônico (32.24 g), CsF (64 g) e tetraquis(trifenilfosfine)paládio(0) (2g) em 2:1 1,2-dimetoxiethano/metanol (600 mL) foram aquecidos a 70°C por 24 horas. A mistura foi concentrada. Éter (4x 200 mL) foi adicionado e a mistura foi filtrada. A solução de éter combinada foi concentrada pára dar o produto.



EXEMPLO 18C

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

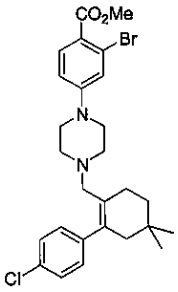
A uma mistura de $LiBH_4$ (13g), o exemplo 18B (53.8 g) e éter (400 mL), metanol (25 mL) foi adicionado lentamente por uma seringa. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. A reação foi resfriada bruscamente com HCl 1N com resfriamente de gelo. A mistura foi diluída com água e extraída por éter (3x 100mL). Os extratos foram secos, e concentrados. O produto bruto foi cromatografado em sílica gel com 0 a 30% de acetato de etila/hexanos.



EXEMPLO 18D

Benzoato de 2 -bromo-4-(piperazin-1-il) metila

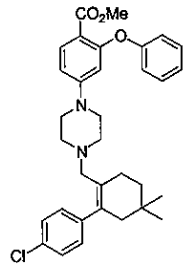
O composto de título foi preparado substituindo piperazina pelo exemplo 1B e fluorobenzoato de 2-bromo-4- metila pelo exemplo 1C no exemplo 1D.



EXEMPLO 18E

Benzoato de 2 -bromo-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il) metila

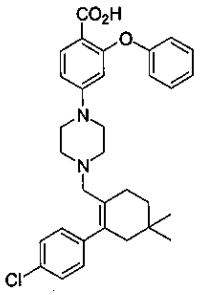
MsCl (7.5 mL) foi adicionado através de seringa ao exemplo 18C (29.3 g) e trietilamina (30 mL) em CH_2Cl_2 (500 mL) a 0^0C, e a mistura foi agitada por 1 minuto. O exemplo 18D (25 g) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. A suspensão foi lavada com salmoura, seca, e concentrada. O produto bruto foi cromatografado em sílica gel com 10 a 20% de acetato de etila/hexanos.



EXEMPLO 18F

Fenoxibenzoato de 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2- metila

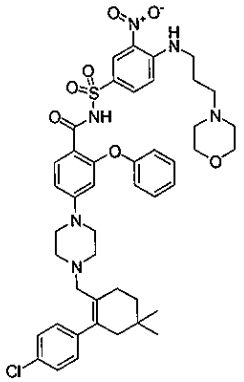
O exemplo 18E (500 mg), fenol (195 mg), Cs_2CO_3 (674 mg), ácido 1-naftóico (356 mg), triflato-toluene de cobre (I) complexo (45 mg), acetato de etila (0.016 mL), e 4A crivos (50 mg) em tolueno (2 mL) foram agitados a 105°C por 24 horas. A reação foi resfriada e retomada em acetato de etila (100 mL) e água (40 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada 2x com solução de Na_2CO_3 e salmoura, seca, e concentrada. O produto bruto foi cromatografado em sílica gel com 20% de acetato de etila/hexanos.



EXEMPLO 18G

Ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzóico

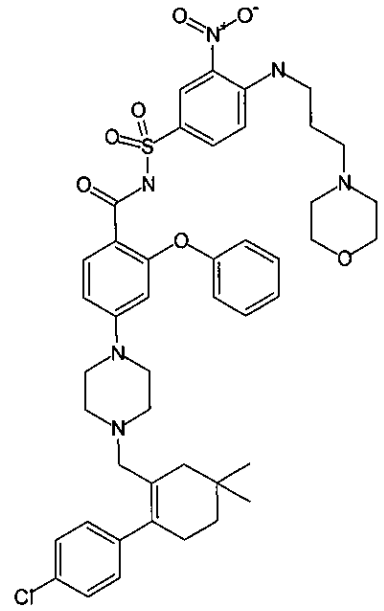
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 18F pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 18H

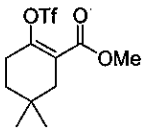
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 18G pelo exemplo 1E e o exemplo 7A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.10 (br s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.06 (dd, 2H), 6.99 (dd, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.76 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.22 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.40 (t, 2H), 1.06 (m, 7H), 0.94 (s, 3H).



EXEMPLO 19

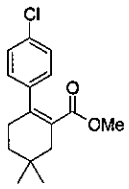
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 19A

Enecarboxilato de 5,5-dimetil-2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclohex-1- metila

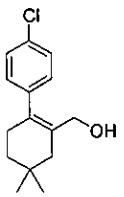
O composto de título foi preparado substituindo 4,4-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona por 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona no exemplo 18A.



EXEMPLO 19B

Enecarboxilato de 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1- metila

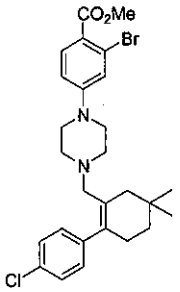
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 19A pelo exemplo 18A no exemplo 18B.



EXEMPLO 19C

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

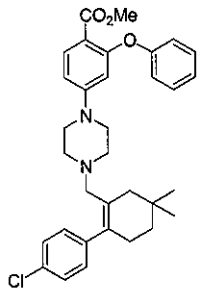
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 19B pelo exemplo 18B no exemplo 18C.



EXEMPLO 19D

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

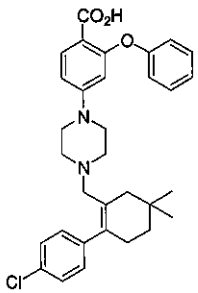
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 19C pelo exemplo 18C no exemplo 18E.



EXEMPLO 19E

Fenoxibenzoato de 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2- metila

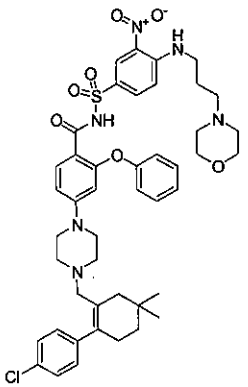
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 19D pelo exemplo 18E no exemplo 18F.



EXEMPLO 19F

Ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzóico

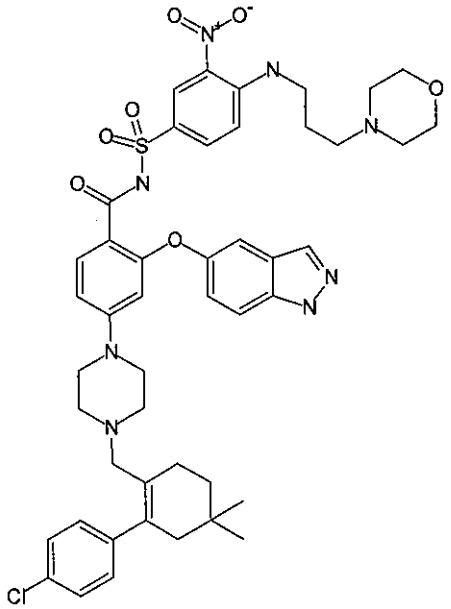
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 19E pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 19G

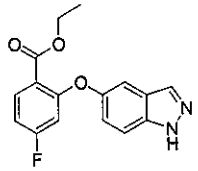
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 19F pelo exemplo 1E e o exemplo 7A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.10 (br s, 1H), 8.71(m, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.21 (dd, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.96 (dd, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.71 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.47 (t, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.08 (m, 4H), 0.95 (s, 3H).



EXEMPLO 20

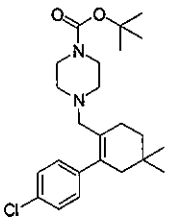
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-5-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 20A

Fluorobenzoato de 2-(1H-indazol-5-ilóxi)-4- etila

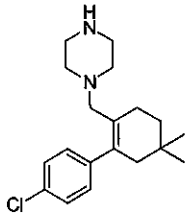
Difluorobenzoato de 2,4- etila (1.14 g), K_3PO_4 (1.30 g) e 5-hidroxiindazol (0.90 g) foram agitados a 110°C em diglima (12 mL) por 24 horas. A reação foi resfriada e vertida em éter. A solução foi lavada três vez com solução 1M de NaOH, e salmoura, e seca. A solução foi a seguir concentrada, e o produto bruto foi cromatografado em sílica gel com 20% de acetato de etila/hexanos.



EXEMPLO 20B

Carboxilato de 4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazine-1- terc-butila

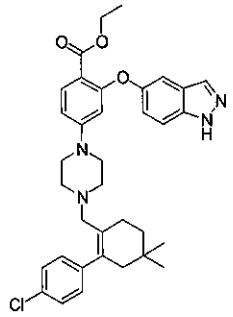
O composto de título foi preparado substituindo N-t-butoxicarbonilpiperazine pelo exemplo 18D no exemplo 18E.



EXEMPLO 20C

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

Este o exemplo foi preparado substituindo o exemplo 20B pelo exemplo 1A no exemplo 1B.



EXEMPLO 20D

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

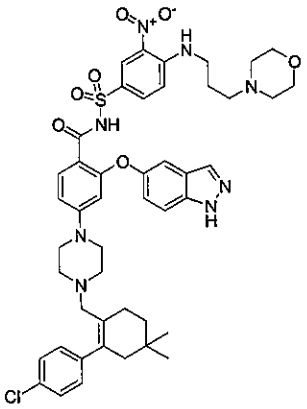
O exemplo 20A (330 mg), exemplo 20C (335 mg), e HK_2PO_4 (191 mg) foram agitados em dimetilsulfóxido (5 mL) a 140°C por 24 horas. A reação foi agitada em acetato de etila, lavada três vezes com água, lavada com salmoura, seca, e concentrada. O produto

bruto foi cromatografado em sílica gel com 30% de acetato de etila/hexanos.

EXEMPLO 20E

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

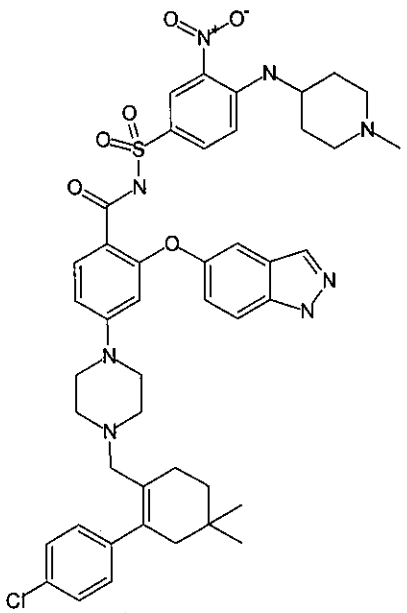
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 20D pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 20F

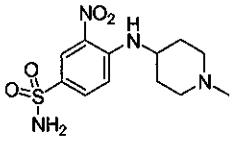
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-5-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 20E pelo exemplo 1E e o exemplo 7A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 13.03 (br s, 1H), 11.25 (br s, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.06 (m, 4H), 6.96 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.18 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.17 (m, 2H), 0.93 (s, 6H).



EXEMPLO 21

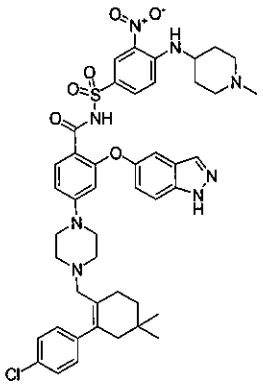
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 21A

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

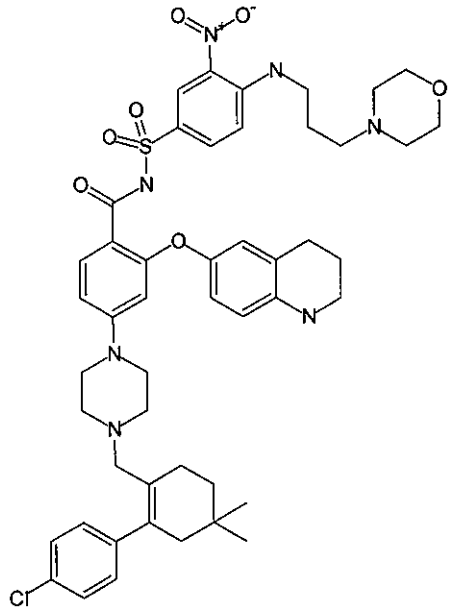
O composto de título foi preparado substituindo 4-amino-N-metilpiperidina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no exemplo 1F.



EXEMPLO 21B

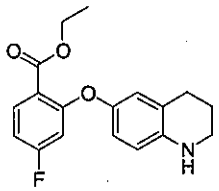
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 20E pelo exemplo 1E e o exemplo 21A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 12.80 (br s, 1H), 10.70 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.35 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.20 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.41 (t, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 6H).



EXEMPLO 22

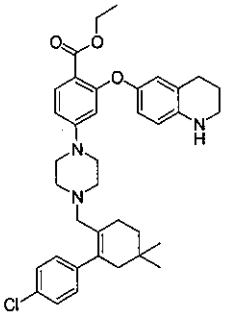
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-iloxi) benzamida



EXEMPLO 22A

Benzoato de 4-fluoro-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-iloxi) etila

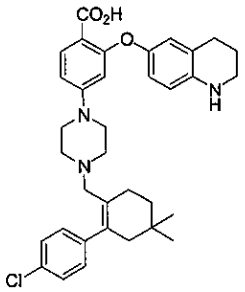
O composto de título foi preparado substituindo 5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina por 5-hidroxiindazol no exemplo 20A.



EXEMPLO 22B

Benzoato de 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-iloxi) etila

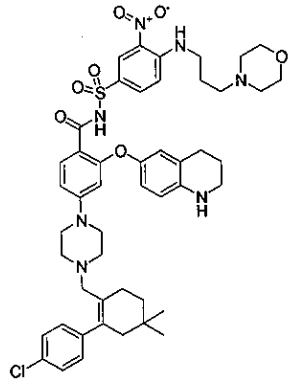
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 22A pelo exemplo 20A no exemplo 20D.



EXEMPLO 22C

Ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilóxi) benzóico

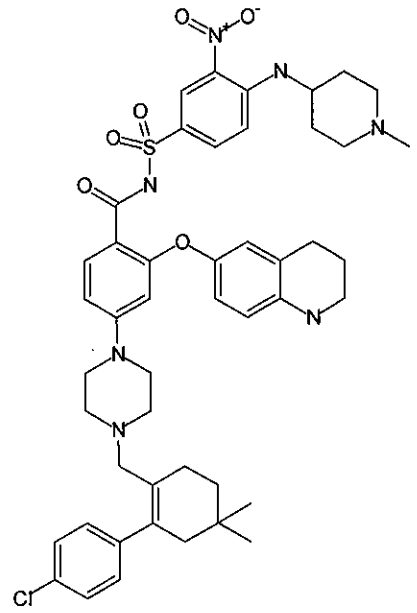
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 22B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 22D

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

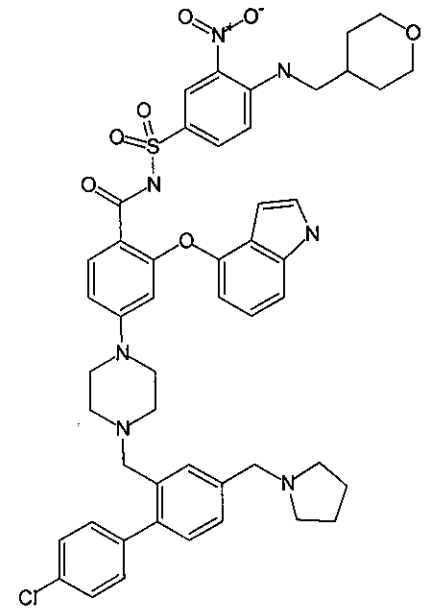
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 22C pelo exemplo 1E e o exemplo 7A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 10.95 (br s, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.60(d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.21 (dd, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.62 (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.61 (br s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.19 (m, 4H), 1.97 (m, 4H), 1.79 (m, 4H), 1.41 (t, 2H), 1.17 (m, 4H), 0.94 (s, 6H).



EXEMPLO 23

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-iloxi) benzamida

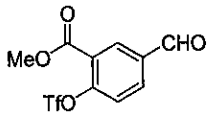
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 22C pelo exemplo 1E e o exemplo 21A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.10 (br s, 1H), 8.71(m, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.21 (dd, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.96 (dd, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.71 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.47 (t, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.08 (m, 4H), 0.95 (s, 3H).



EXEMPLO 24

4-(4-{[4'-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-

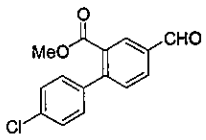
iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 24A

Benzoato de 5-formil-2-(trifluorometilsulfonilóxi) metila

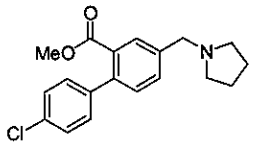
Anidrido trifílico (7.74 mL) foi adicionado a hidroxibenzoato de 5-formil-2- metila (7.5 g) em 150 mL CH_2Cl_2 a 0°C, e a reação foi agitada e permitida aquecer à temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi diluída com CH_2Cl_2 (150 mL), lavada 3x com salmoura, seca sobre Na_2SO_4, e concentrada. O produto foi usado sem purificação adicional.



EXEMPLO 24B

Carboxilato de 4'-cloro-4-formilbifenil-2- metila

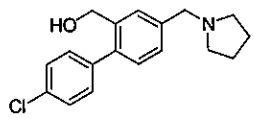
O exemplo 24A (14.5 g), ácido 4-clorofenilborônico (6.88 g) CsF (12.2 g), e tetraquis(trifenilfosfine)paládio(0) foram agitados a 70°C por 24 horas. A reação foi resfriada, filtrada, e concentrada. O produto bruto foi retomado em acetato de etila (250 mL), lavado 3x com 1M de NaOH, e salmoura, concentrado, e cromatografado em sílica gel com 10% de acetato de etila/hexanos.



EXEMPLO 24C

Carboxilato de 4'-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)bifenil-2- metila

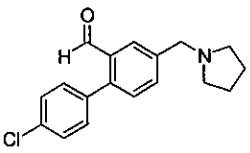
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 24B por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e pirrolidina por carboxilato de piperazine-1-terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 24D

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

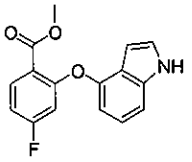
DIBAL em hexanos (1M, 5.9 mL) foi adicionado ao exemplo 24C (650 mg) em CH_2Cl_2 (30 mL) a 0°C, e a reação foi agitada por 20 minutos. A reação foi resfriada bruscamente pela adição lenta de metanol (2 mL), e 1M NaOH (10 mL), e a solução resultante foi extraída duas vezes com acetato de etila. Os extratos foram lavados com salmoura, secos sobre Na_2SO_4 e concentrados. O produto foi usado sem purificação adicional.



EXEMPLO 24E

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

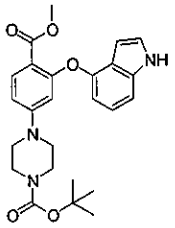
Dess-Martin periodinano (1.30 g) foi adicionado ao exemplo 24D (770 mg) em CH_2Cl_2 (30 mL) à temperatura ambiente e a reação foi agitada por 24 horas. A mistura de reação foi concentrada e cromatografada em sílica gel com 1% de trietilamina em 25% de acetato de etila/hexanos.



EXEMPLO 24F

Fluorobenzoato de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4- metila

O composto de título foi preparado substituindo 4-hidroxiindol por 5-hidroxiindazol e difluorobenzoato de 2,4- metila por difluorobenzoato de 2,4- etila no exemplo 20A.



EXEMPLO 24G

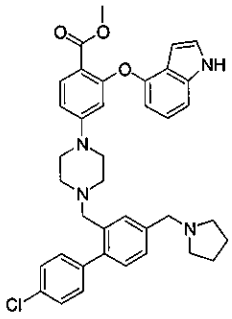
Carboxilato de 4-(3-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazine-1- terc-butila

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 24F pelo exemplo 20A e carboxilato de piperazine-1-terc-butila pelo exemplo 20C no exemplo 20D.

EXEMPLO 24H

Benzoato de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(piperazin-1-il) metila

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 24G pelo exemplo 1A no exemplo 1B.

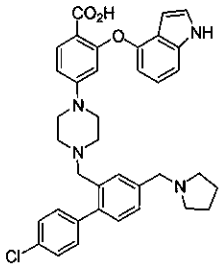


EXEMPLO 24I

Benzoato de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)bifenil-2-

il)metil)piperazin-1-il) metila

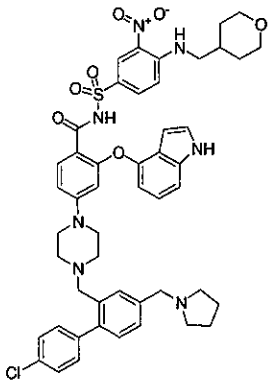
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 24E por 4'-clorobifenil-2 carboxaldeído e o exemplo 24H por carboxilato de piperazine-1-terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 24J

Ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) benzóico

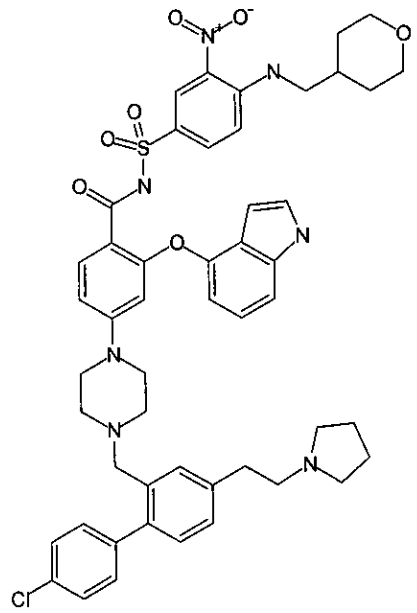
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 24I pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 24K

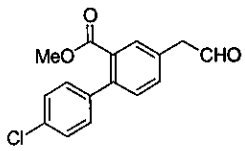
4-(4-{[4'-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 24J pelo exemplo 1E no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.52 (br s, 1H), 11.26 (s, 1H), 10.68 (br s, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.35 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.38 (m, 3H), 3.85 (dd, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).



EXEMPLO 25

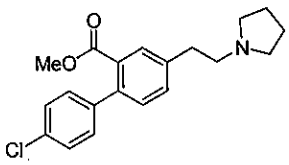
4-(4-{[4'-cloro-4-(2-pirrolidin-1-iletil)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 25A

Carboxilato de 4'-cloro-4-(2-oxoetil)bifenil-2- metila

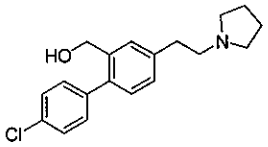
A uma solução de óxido de (metoximetil)difenilfosfina (1.62 g) em 40 mL tetrahidrofurano a -78°C, foi adicionado lítio diisopropilamida (2M, 3.3 mL), e depois agitada por 3 minutos, o exemplo 24B (1.57 g) foi adicionado, e a solução foi aquecida à temperatura ambiente. NaH (230 mg), e 40 mL N,N-dimetilformamida foram adicionados, e a mistura foi aquecida a 60°C por 1 horas. A reação foi resfriada e vertida em solução de NaH_2PO_4. A soluçã oresultante foi extraída duas vezes com éter, e os extratos combinados foram lavados duas vezes com água, e salmoura, e concentrados. A mistura bruta de éters enol foi retomada em 1M HCl (50 mL) e dioxano (50 mL), e agitada a 60°C por 3 horas. A reação foi resfriada e vertida em solução de $NaHCO_3$. A solução resultante foi extraída duas vez com éter, e os extratos combinados foram lavados com água, e salmoura, e concentrados. O produto foi usado sem purificação adicional.



EXEMPLO 25B

Carboxilato de 4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)bifenil-2- metila

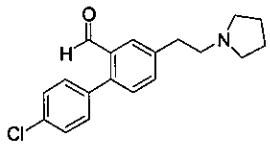
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 25A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e pirrolidina por carboxilato de piperazine-1-terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 25C

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

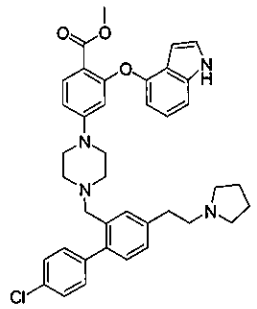
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 25B pelo exemplo 24C no exemplo 24D.



EXEMPLO 25D

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

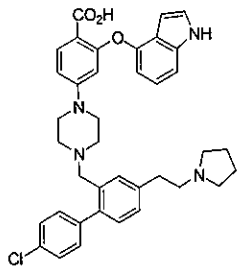
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 25C pelo exemplo 24D no exemplo 24E.



EXEMPLO 25E

Benzoato de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) metila

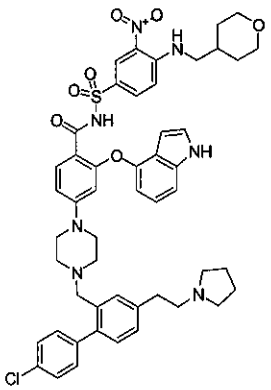
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 25D por 4'-clorobifenil-2 carboxaldeído e o exemplo 24H por carboxilato de piperazine-1-terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 25F

Ácido 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) benzóico

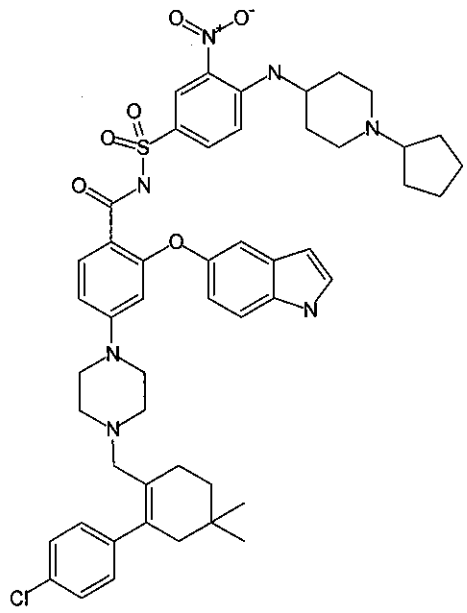
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 25E pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 25G

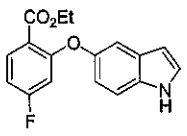
4-(4-{[4'-cloro-4-(2-pirrolidin-1-iletil)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 25F pelo exemplo 1E no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.15 (s, 1H), 8.47 (t, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.22 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.26 (s, 2H), 3.87 (dd, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.10-3.24 (m, 11H), 2.97 (m, 4H), 2.31 (m, 4H), 1.89 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.26 (m, 2H).



EXEMPLO 26

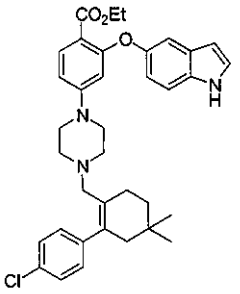
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopentilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi) benzamida



EXEMPLO 26A

Fluorobenzoato de 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4- etila

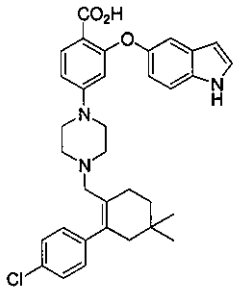
O composto de título foi preparado substituindo 5-hidroxiindol por 5-hidroxiindazol no exemplo 20A.



EXEMPLO 26B

Benzoato de 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il) etila

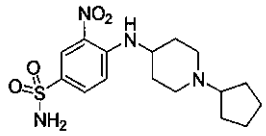
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 26A pelo exemplo 20A no exemplo 20D.



EXEMPLO 26C

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

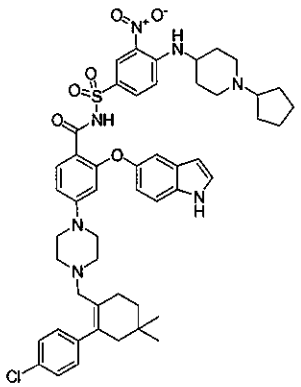
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 26B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 26D

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

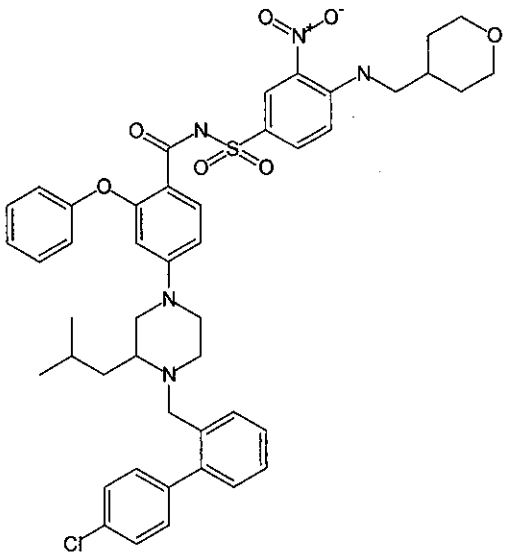
O composto de título foi preparado substituindo 1-ciclopentilpiperidin-4-amina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no exemplo 1F.



EXEMPLO 26E

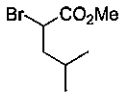
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopentilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 26C pelo exemplo 1E e o exemplo 26D pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.13 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.04 (m, 4H), 6.80 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.99 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (m, 4H), 1.50-1.70 (m, 6H), 1.38 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 0.93 (s, 6H).



EXEMPLO 27

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

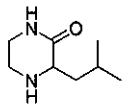


EXEMPLO 27A

Metilpentanoato de 2-bromo-4- metila

Ao HBr concentrado (48%) (20 mL) em água (214 mL), foi adicionado KBr (17.6 g,

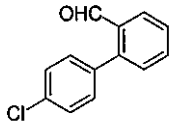
resfriado a 0°C, a seguir nitrito de sódio (5.2 g) todos em uma vez, a seguir DL-leucina (5.2 g) em uma porção pequena. A reação foi mecanicamente agitada a 0 °C por 1.5 horas, a seguir extraída 2 x com 200 mL acetato de etila. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura e secas sobre Na_2SO_4. Após filtração e concentration, o oleo resultante foi dissolvido em CH_2Cl_2/metanol e tratado com 2.0*M* $(TMS)CHN_2$ em éter (30 mL) à temperatura ambiente por 10 minutos. A reação foi concentrada e a seguir purificada por Cromatografia flash usando 97.5/2.5 de hexano/acetato de etila.



EXEMPLO 27B

3-isobutilpiperazin-2-ons

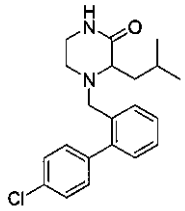
O Exemplo 27A (2.2 g) em etanol (15 mL) foi adicionado gota a gota por um perído de 2,5 horas a uma solução de refluxo agitada de etano-1,2-diamina (13.2 mL) em etanol (60 mL). O aquecimento foi continado por outras 2,5 horas, em seguida NaOEt em etanol foi adicionado (21% em peso, 4.0 mL) e aquecido por outros 90 minutos. A reação foi a seguir resfriada e concentrada. Após trituração com éter o composto de título foi usado sem purificação.



EXEMPLO 27C

4'-clorobifenil-2-carbaldeído

A 2-bromobenzaldeído (2.3 ml) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0.35 g) em tolueno (50 mL), foi adicionado ácido 4-clorofenilborônico (4.0 g) e 2M de Na_2CO_3 (70 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por hora. A reação foi resfriada, diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e as camadas aquosas combinadas extraídas de volta com acetato de etila. As camadas orgânicas foram secas sobre Na_2SO_4. O material bruto foi purificado por Cromatografia flash usando 97.5/2.5 de hexane/acetato de etila.

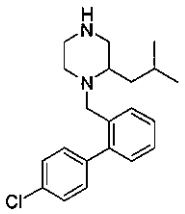


EXEMPLO 27D

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 27B por carboxilato de

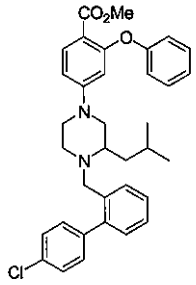
piperazine-1-terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 27E

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

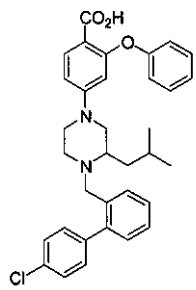
A uma solução do exemplo 27D em tetrahidrofurano (3.6 mL) foi adicionado sulfeto de borane-metila complexo (10*M* em tetrahidrofurano) (0.24 mL). A reaçã ofoi aquecida sob refluxo por16 horas, a seguir resfriada em um banho de gelo/água. Metanol (5 mL) foi adicionado cuidadosamente, e a mistura foi agitada resfriada por 75 minutos. A seguir 4*N* HCl em dioxano (0.65 mL) foi adicionado e a reação aquecida sob refluxo por 60 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, 1*N* NH_4OH (2.6 mL) foi adicionado e a reação foi agitada por 15 minutos. A seguir a reação foi concentrada, redissolvida em metanol, concentrada, redissolvida em tolueno e concentrada. Os sólidos brutos foram transforados em pasta fluida em $CHCl_3$/metanol, os sólidos foram filtrados e o concentrado filtrado para dar o composto de título.



EXEMPLO 27F

Fenoxibenzoato de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-3-isobutilpiperazin-1-il)-2- metila

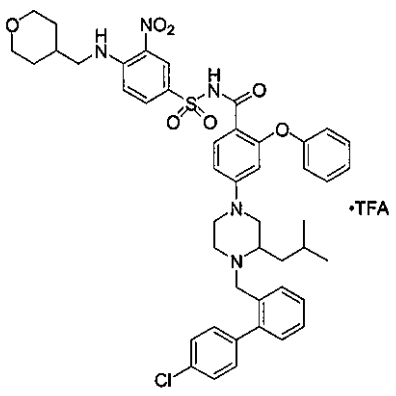
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 27E pelo exemplo 1B no exemplo 1D.



EXEMPLO 27G

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-3-isobutilpiperazin-1-il)-2- fenoxibenzóico

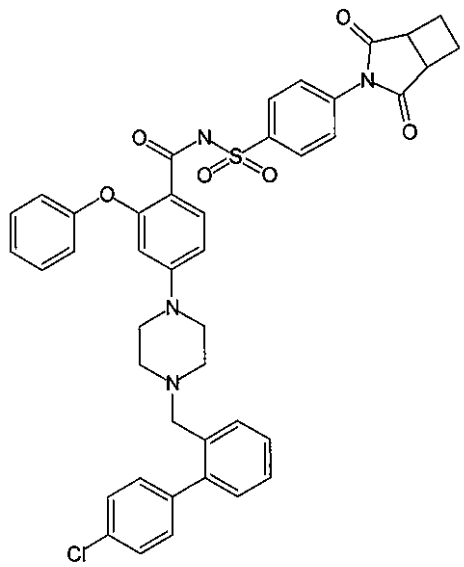
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 27F pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 27H

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

O exemplo 27G (13 mg), exemplo 1F (7 mg), cloridrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (8 mg), e 4-dimetilaminopiridina (5 mg) foram agitados em CH_2Cl_2 (1 mL) por 24 horas. O produto foi purificado por HPLC preparative usando uma coluna de C18, 250 x 50 mm, 10, e eluindo com um gradiente de 20 a 100% de CH_3CN vs. 0,1% de ácido trifluoroacético em água, dando o produto como um sal de trifluoroacetato. ^1H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) 11.62 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.39 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.40 (br s, 1H), 4.70 e 4.15 (both v br s, total 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.60 (v br s, 1H), 3.32, 3.27, 3.24, 3.06 (all m, total 11H), 1.90 (m, 1H), 1.62 (m, 3H), 1.30 (m, 4H), 0.70 (br m, 6H).

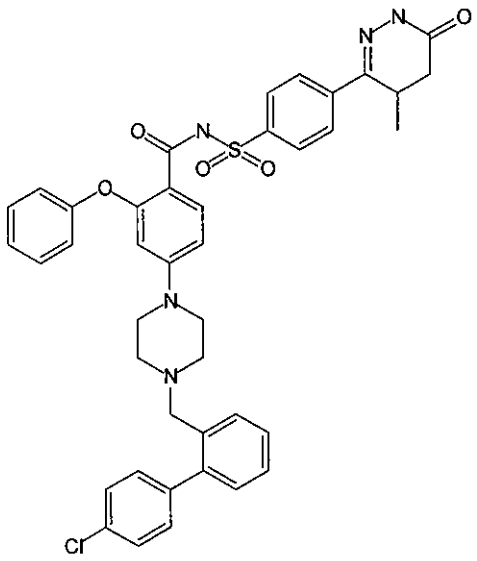


EXEMPLO 28

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 1E pelo exemplo 27G e

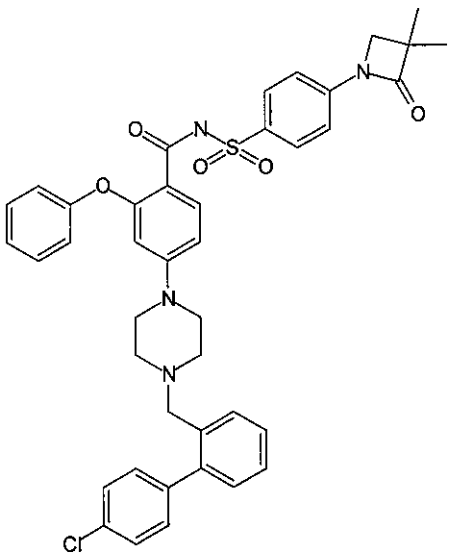
4-(2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)bezenesulfonamida pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.87 (br s, 1H), 9.58 (br s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.54 (m, 7H), 7.35 (m, 5H), 7.10 (dd, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.43 (m, 4H), 3.22, 3.00, 2.85 (all v br s, total 6H), 2.62 (m, 2H), 2.18 (m, 2H).



EXEMPLO 29

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

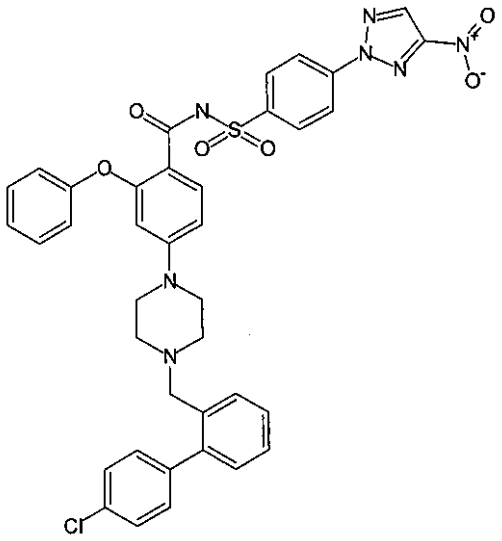
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 1E pelo exemplo 27G e 4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)bezenessulfonamida pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.87 (br s, 1H), 11.20 (s, 1H), 9.58 (br s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.32 (m, 5H), 7.08 (dd, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.21, 3.00, 2.84 (all br s, total 6H), 2.75 (dd, 1H), 2.28 (d, 1H), 1.08 (d, 3H).



EXEMPLO 30

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

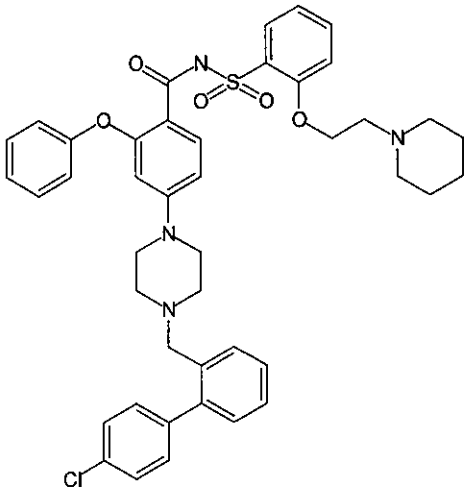
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 1E pelo exemplo 27G e 4-(3,3-dimetil-2-oxoazetidin-1-il)bezenesulfonamida por exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) 11.62 (br s, 1H), 9.58 (br s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.40 (m, 4H), 7.33 (m, 3H), 7.08 (dd, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.21, 3.00, 2.84 (all br s, total 6H), 1.32 (s, 6H).



EXEMPLO 31

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

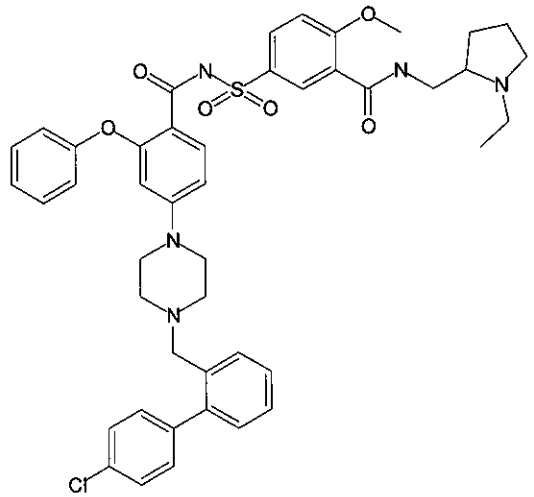
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 1E pelo exemplo 27G e 4-(4-nitro-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)bezenessulfonamida pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.98 (br s, 1H), 9.58 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.39 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.00 (dd, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.21, 3.00, 2.84 (all br s, total 6H).



EXEMPLO 32

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 1E pelo exemplo 27G e 2-(2-(piperidin-1-il)etoxi)bezenessulfonamida pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.65 (br s, 1H), 9.77 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.36 (m, 5H), 7.23 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.40 (m, 3H), 3.80 (br s, 1H), 3.40, 3.20 3.00, 2.90 (all v br m, total 13H), 1.63 (m, 5H), 1.27 (v br s, 1H).

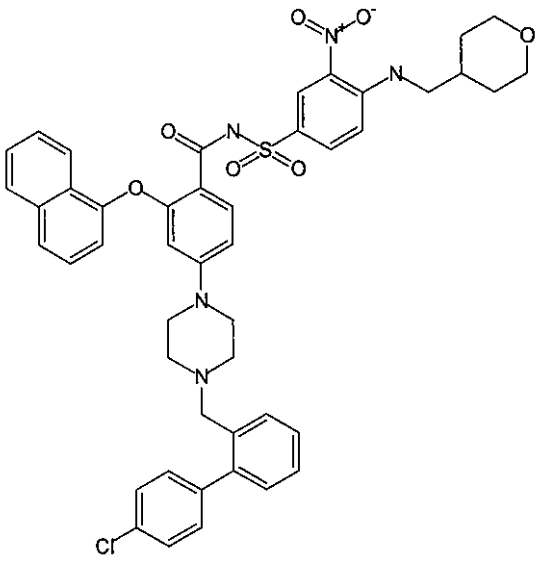


EXEMPLO 33

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

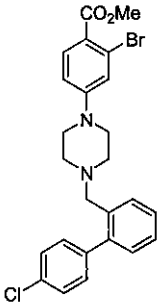
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 1E pelo exemplo 27G e *N*-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)-2-metoxi-5-sulfamoilbenzamida pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.75 (br s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.40 (m, 2H), 7.10

(m, 5H), 7.09 (dd, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.39 (br s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.77 (br s, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.55-2.80 (envelope, 10H), 2.12 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.23 (t, 3H).



EXEMPLO 34

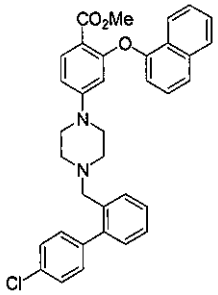
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1-naftiloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 34A

Benzoato de 2-bromo-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) metila

O composto de título foi preparado substituindo fluorobenzoato de 2-bromo-4- metila pelo exemplo 1C no exemplo 1D.

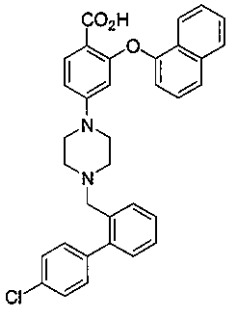


EXEMPLO 34B

Benzoato de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(nafthalen-1-iloxi) metila

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 34A pelo exemplo 18E e

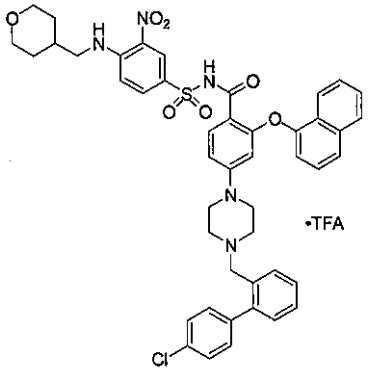
1-naftol por fenol no exemplo 18F.



EXEMPLO 34C

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(nafthalen-1-iloxi) benzóico

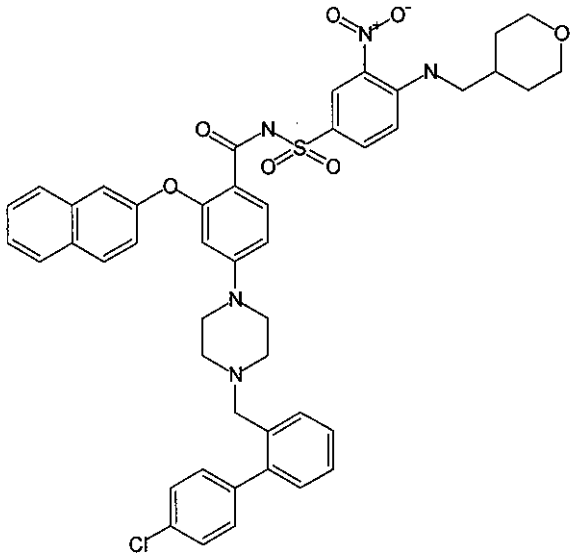
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 34B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 34D

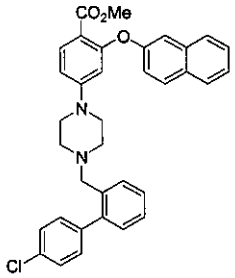
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1-naftiloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 34C pelo exemplo 27G no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.82 (br s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 8.58 (t, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.50 (m, 8H), 7.38 (m, 4H), 7.20 (dd, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.27 (m, 6H), 3.22, 3.02, 2.85 (all br s, total 6H), 1.84 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.29 (m, 2H).



EXEMPLO 35

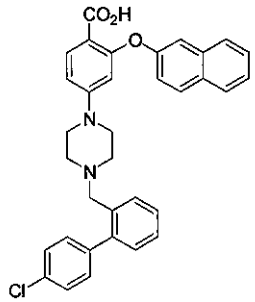
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(2-naftiloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 35A

1-(difluorometilsulfonil)-2- fluorobezeno

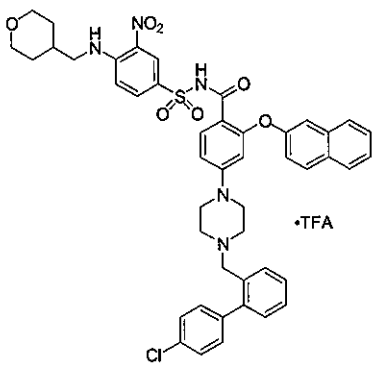
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 34A pelo exemplo 18E e 2-nafthol for fenol no exemplo 18F.



EXEMPLO 35B

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(naftalen-2-iloxi) benzóico

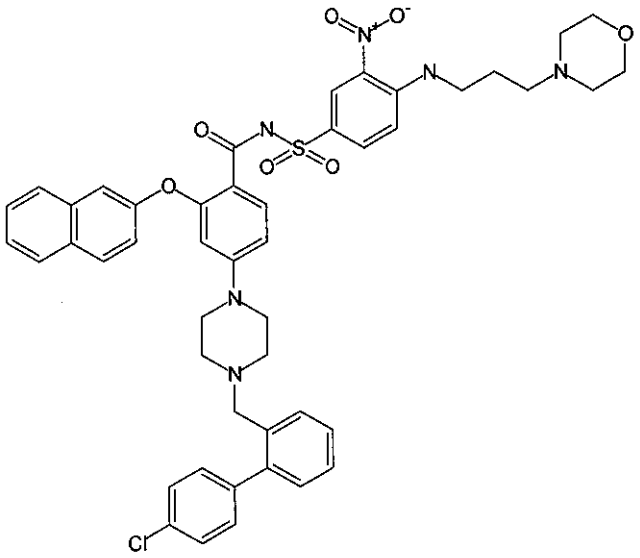
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 35A pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 35C

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

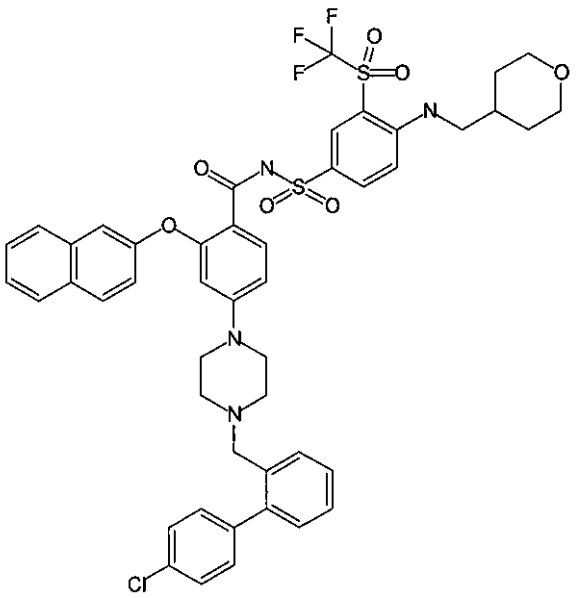
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 35B pelo exemplo 27G no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.80 (br s, 1H), 9.55 (br s, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.50 (m, 6H), 7.37 (m, 5H), 7.18 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.27 (m, 6H), 3.22, 3.02, 2.85 (all br s, total 6H), 1.84 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.29 (m, 2H).



EXEMPLO 36

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

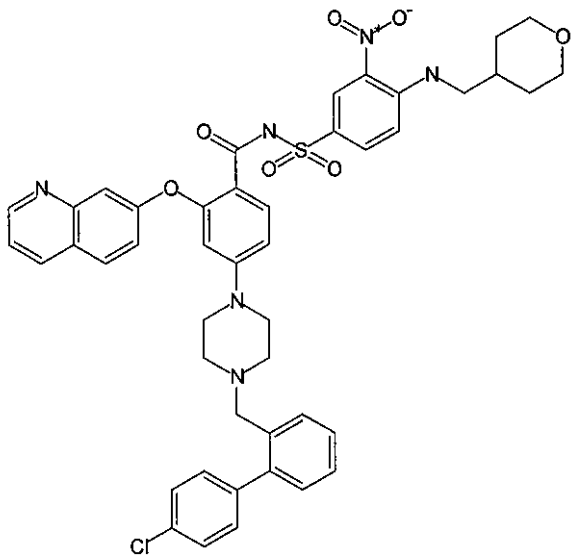
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 35B pelo exemplo 27G e o exemplo 7A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.80 (br s, 1H), 9.61 (br s, 2H), 8.57 (t, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.50 (m, 6H), 7.40 (m, 5H), 7.18 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.40 (m, 8H), 3.30-2.80 (envelope, 10H), 1.92 (m, 2H).



EXEMPLO 37

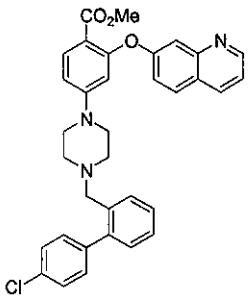
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(2-naftiloxi)-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 35B pelo exemplo 27G e o exemplo 163A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.82 (br s, 1H), 9.58 (br s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.50 (m, 7H), 7.36 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.23 (m, 4H), 3.22, 3.02, 2.85 (all br s, total 6H), 3.15 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).



EXEMPLO 38

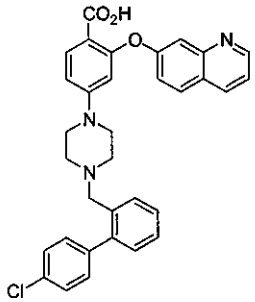
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(quinolin-7-iloxi) benzamida



EXEMPLO 38A

Benzoato de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(quinolin-7-iloxi) metila

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 34A pelo exemplo 18E e quinolin-7-ol por fenol no exemplo 18F.



EXEMPLO 38B

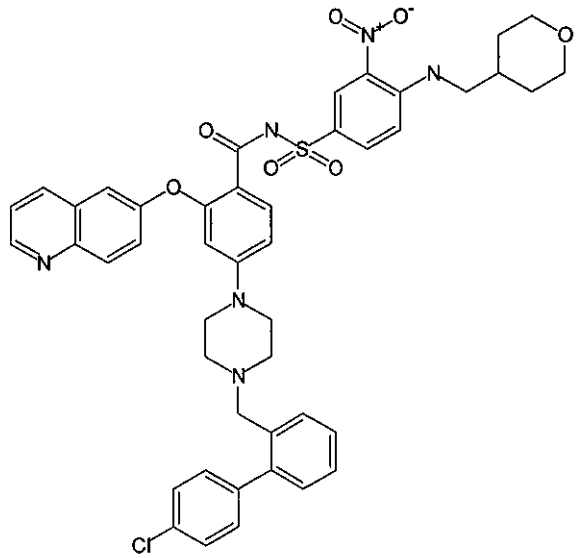
Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(quinolin-7-iloxi) benzóico

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 38A pelo exemplo 1D no exemplo 1E.

EXEMPLO 38C

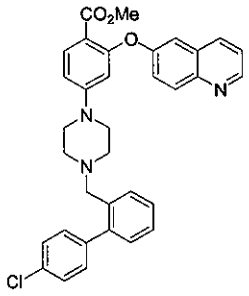
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(quinolin-7-iloxi) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 38B pelo exemplo 27G no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 8.80 (d, 1H), 8.48 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.45 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.30-2.80 (envelope, 12H), 1.84 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).



EXEMPLO 39

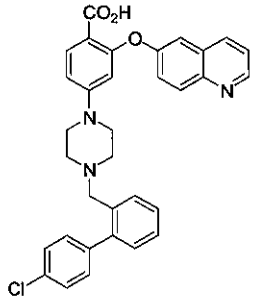
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(quinolin-6-iloxi) benzamida



EXEMPLO 39A

Benzoato de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(quinolin-6-iloxi) metila

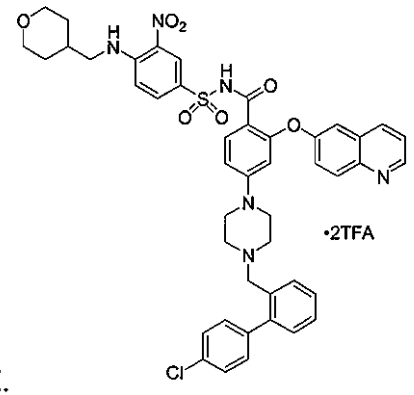
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 34A pelo exemplo 18E e quinolin-6-ol por fenol no exemplo 18F.



EXEMPLO 39B

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(quinolin-6-iloxi) benzóico

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 39A pelo exemplo 1D no



exemplo 1E.

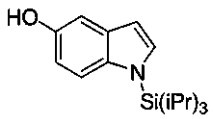
EXEMPLO 39C

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 39B pelo exemplo 27G no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) 11.90 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.46 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.50 (m, 6H), 7.45 (dd, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.40-2.80 (envelope 12H), 1.87 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.26 (m, 2H).

1076721 EXEMPLO 40 Gerard Sullivan

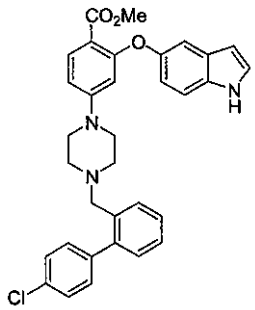
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 40A

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

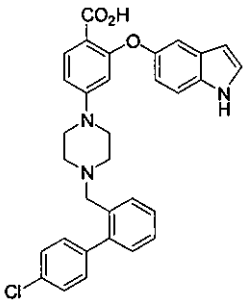
5-Benziloxi-indol (1.0 g) foi tratado com NaH (135 mg) e cloreto de triisopropilsilila (1.0 g) em tetrahidrofurano por 1 hora, purificado por cromatografia flash (98/2 acetato de etila/hexanos), a seguir debenzilado em etanol (35 mL) usando o catalisador de Pearlman (0.19 g) e um balão de hidrogênio.



EXEMPLO 40B

Benzoato de 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) metila

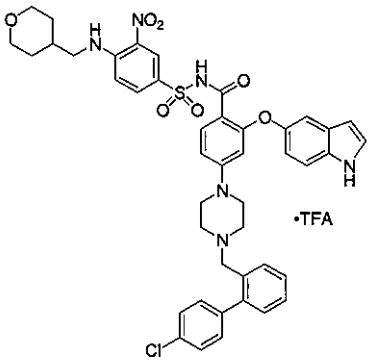
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 34A pelo exemplo 18E e o exemplo 40A por fenol no exemplo 18F. Neste exemplo, o material bruto proveniente da formação de éter foi destilado usando fluoreto de tetrabutil amônio em tetrahidrofurano/água 95/5 antes da purificação.



EXEMPLO 40C

Ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) benzóico

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 40B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



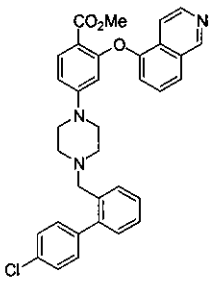
EXEMPLO 40D

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 40C pelo exemplo 27G no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.40 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.50 (v br s, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.36 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.30 (br s, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.70 (br s, 1H), 3.30 (m, 6H), 3.20, 2.95, 2.80 (all br s, total 6H), 1.86 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

EXEMPLO 41

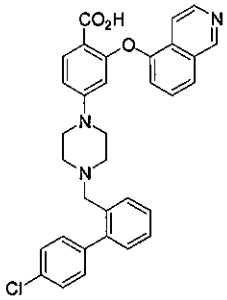
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(isoquinolin-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 41A

Benzoato de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(isoquinolin-5-iloxi) metila

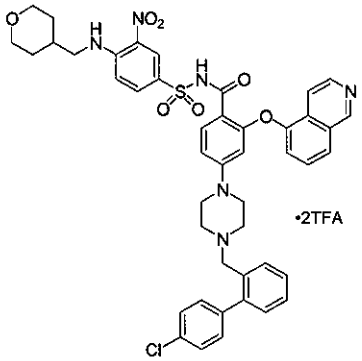
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 34A pelo exemplo 18E e isoquinolin-5-ol por fenol no exemplo 18F.



EXEMPLO 41B

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(isoquinolin-5-iloxi) benzóico

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 41A pelo exemplo 1D no exemplo 1E.

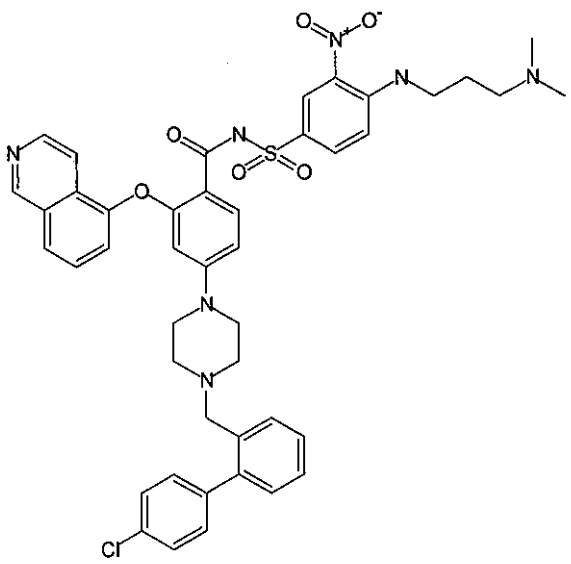


EXEMPLO 41C

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 41B pelo exemplo 27G no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.90 (br s, 1H), 9.55 (v br s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.47 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (m, 6H), 7.29 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.60 (m, 2H), 4.38 (br s, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.24 (m, 6H), 3.22,3.00, 2.85 (all br s, total 6H), 1.87 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.26 (m,

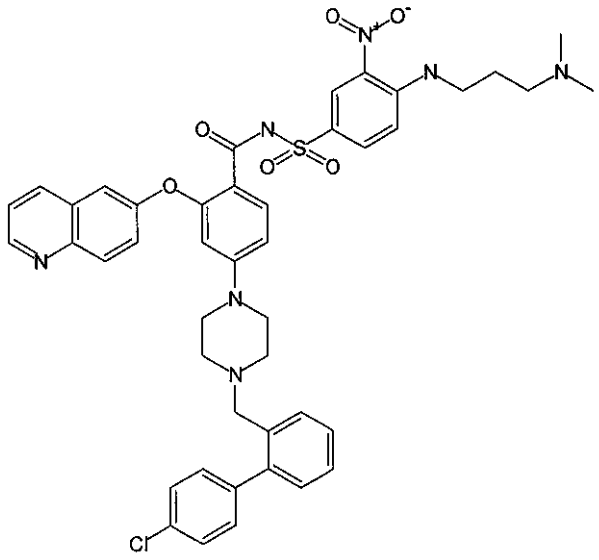
2H).



EXEMPLO 42

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

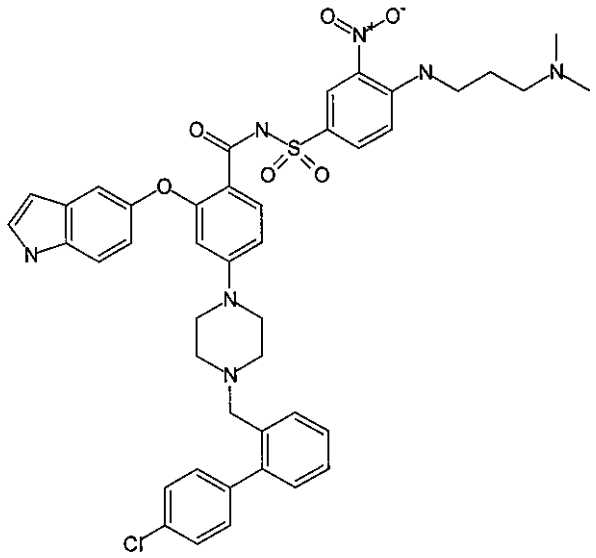
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 41B pelo exemplo 27G e o exemplo 154A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.90 (br s, 1H), 9.38 (v br s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.54 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.29 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.60 (m, 2H), 4.23 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.35-2.80 (envelope, 8H), 3.08 (m, 2H), 2.72, 2.70 (both s, total 6H), 1.87 (m, 2H).



EXEMPLO 43

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

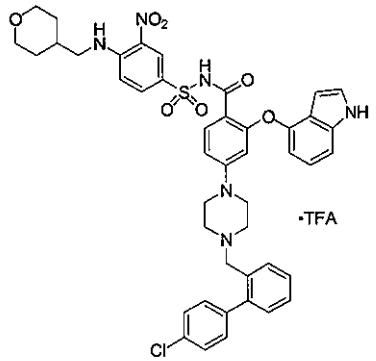
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 39B pelo exemplo 27G e o exemplo 154A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.96 (br s, 1H), 9.38 (v br s, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.51 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.05 (d,1H), 7.90 (d, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.50 (m, 6H), 7.38 (m, 5H), 6.98 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.35-2.80 (envelope, 8H), 3.15 (m, 2H), 2.81, 2.79 (both s, total 6H), 1.93 (m, 2H).



EXEMPLO 44

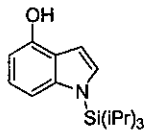
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 40C pelo exemplo 27G e o exemplo 154A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.40 (br s, 1H), 11.18 (s, 1H), 9.30 (v br s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.40 (m, 4H), 7.30 (br s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.35-2.80 (envelope, 8H), 3.10 (m, 2H), 2.78, 2.76 (both s, total 6H), 1.95 (m, 2H).



EXEMPLO 45

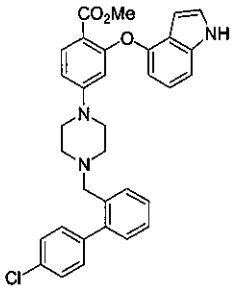
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 45A

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

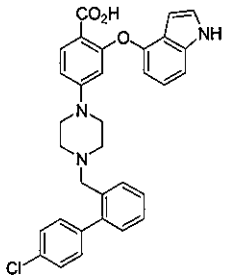
4-Benziloxi-indol (1.0 g) foi tratado com NaH (135 mg) e cloreto de triisopropilsilila (1.0 g) em tetrahidrofurano por 1 hora, purificado por cromatografia flash (98/2 acetato de etila/hexanos), a seguir debenzilado em etanol (35 mL) usando catalisador de Pearlman (0.19 g) e um balão de hidrogênio.



EXEMPLO 45B

Benzoato de 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) metila

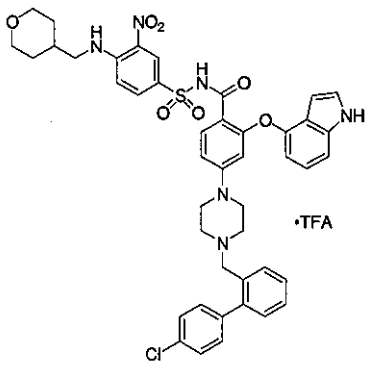
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 34A pelo exemplo 18E e o exemplo 45A por fenol no exemplo 18F. Aqui o material bruto proveniente da formação de éter foi desilada usando fluoreto de tetra-*n*-butilamônio em tetrahidrofurano/água 95/5 antes da purificação.



EXEMPLO 45C

Ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) benzóico

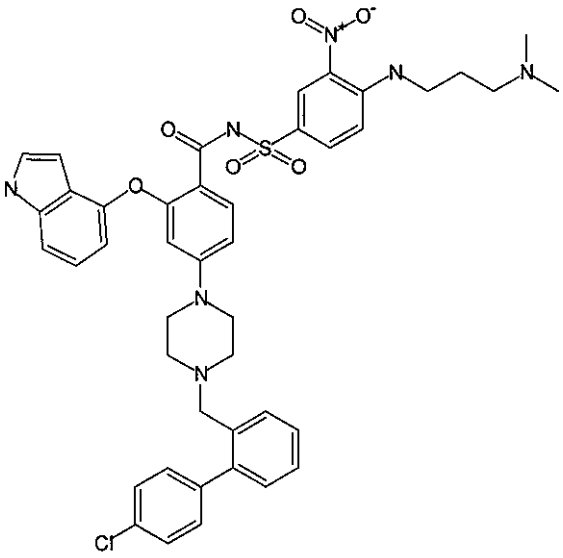
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 45B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 45D

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 45C pelo exemplo 27G no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.50 (br s, 1H), 11.24 (s, 1H), 9.50 (v br s, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.30 (m, 4H), 7.15 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.92 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.33 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.30 (br s, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.70 (br s, 1H), 3.30 (m, 6H), 3.20, 2.95, 2.80 (all br s, total 6H), 1.86 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

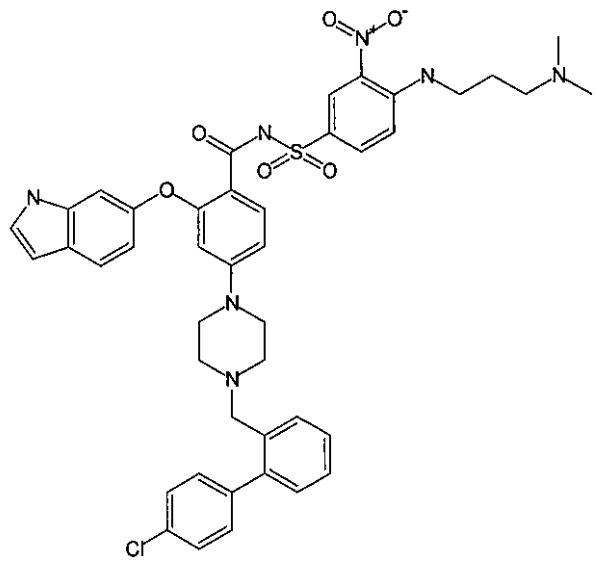


EXEMPLO 46

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

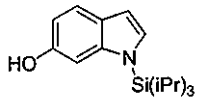
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 45C pelo exemplo 27G e o exemplo 154A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.50 (v br s, 1H), 11.24 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.39 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.148 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.35-2.80 (envelope, 8H), 3.10 (m, 2H), 2.78, 2.76 (both s, total 6H), 1.95 (m,

2H).



EXEMPLO 47

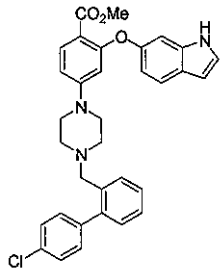
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-6-iloxi) benzamida



EXEMPLO 47A

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

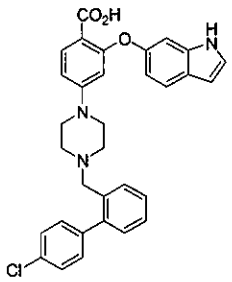
6-Benziloxi-indole (1.0 g) foi tratado com NaH (135 mg) e cloreto de triisopropilsilila (1.0 g) em tetrahidrofurano oor 1 hora, purificado por cromatografia flash (98/2 acetato de etila/hexanos), a seguir debenzilado em etanol (35 mL) usando catalisador de Pearlman (0.19 g) e um balão de hidrogênio.



EXEMPLO 47B

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

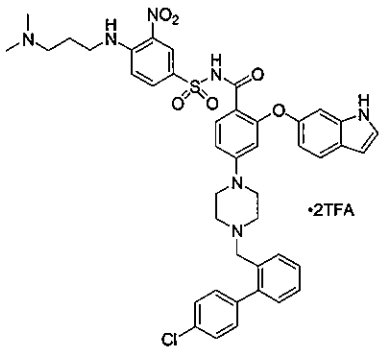
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 34A pelo exemplo 18E e o exemplo 47A por fenol no exemplo 18F. Neste exemplo, o material bruto proveniente da formação de éter foi desilado usando fluoreto de tetrabutil amônio em tetrahidrofurano/água 95/5 antes da purificação.



EXEMPLO 47C

Ácido 2-(1H-indol-6-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) benzóico

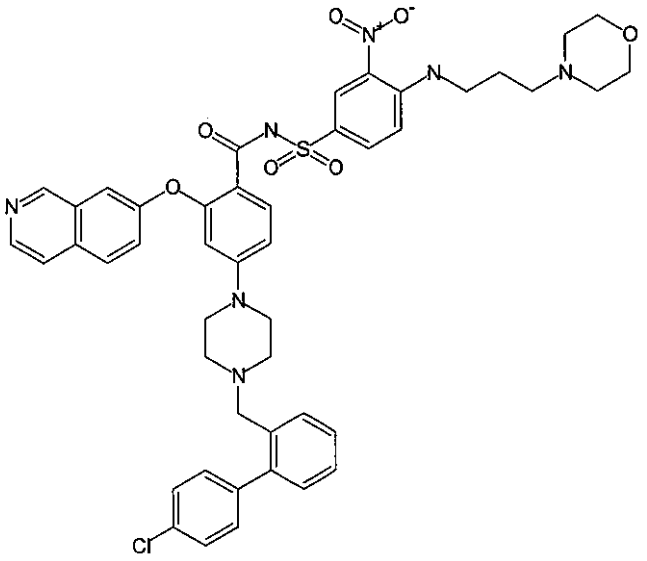
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 47B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 47D

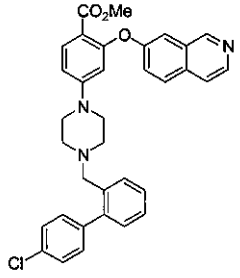
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-6-iloxi) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 47C pelo exemplo 27G e o exemplo 154A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.50 (v br s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.38 (br s, 1H), 8.64 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.39 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.42 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.35-2.80 (envelope, 8H), 3.10 (m, 2H), 2.78, 2.76 (both s, total 6H), 1.95 (m, 2H).



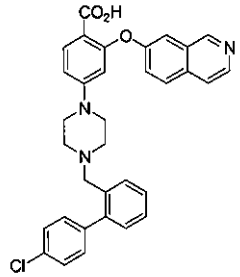
EXEMPLO 48

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



EXEMPLO 48A

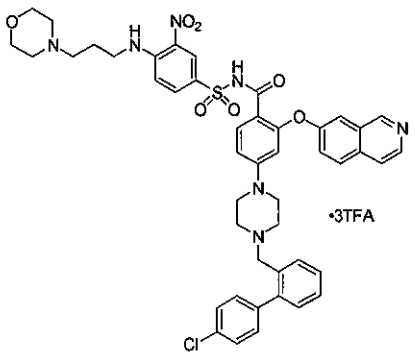
Este exemplo foi preparado substituindo o exemplo 34ª pelo exemplo 18E e isoquinolin-7-ol por fenol no exemplo 18F.



EXEMPLO 48B

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(isoquinolin-7-iloxi) benzóico

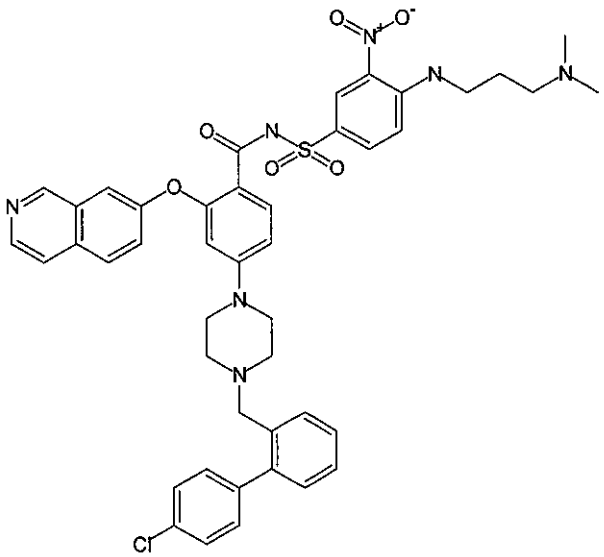
Este exemplo foi preparado substituindo o exemplo 48A pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 48C

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

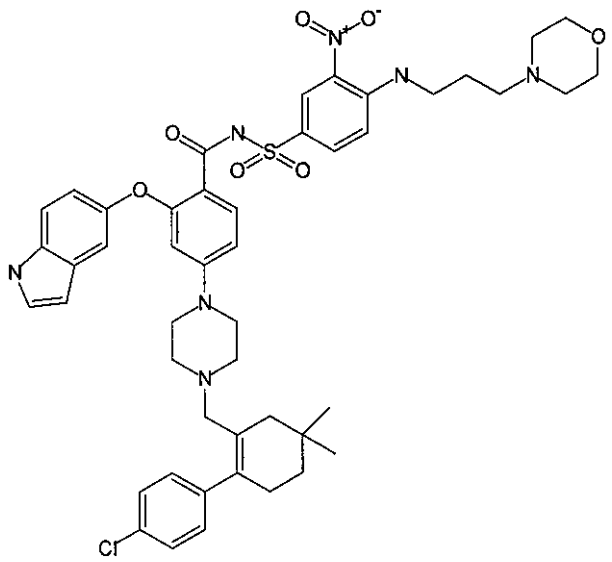
Este exemplo foi preparado substituindo o exemplo 48B pelo exemplo 27G e o exemplo 7A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.98 (v br s, 1H), 9.70 (v br s, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.56 (t, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.40 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.30-2.80 (envelope, 10H), 3.20 (m, 4H), 1.92 (m, 2H).



EXEMPLO 49

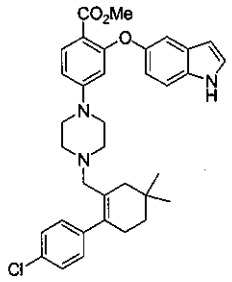
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(isoquinolin-7-iloxi) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 48B pelo exemplo 27G e o exemplo 154A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) 11.98 (v br s, 1H), 9.40 (br s, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.56 (t, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.40 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.35-2.80 (envelope, 8H), 3.15 (m, 2H), 2.81, 2.79 (ambos s, total 6H), 1.93 (m, 2H).



EXEMPLO 50

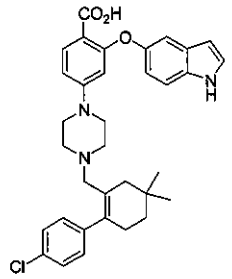
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 50A

Benzoato de 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il) metila

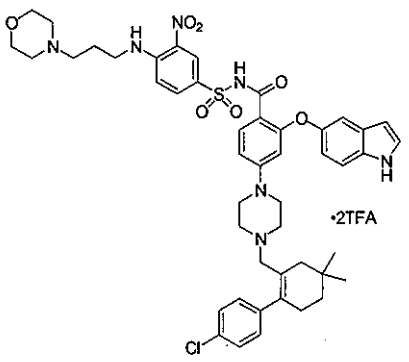
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 19D pelo exemplo 34A no exemplo 40B.



EXEMPLO 50B

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

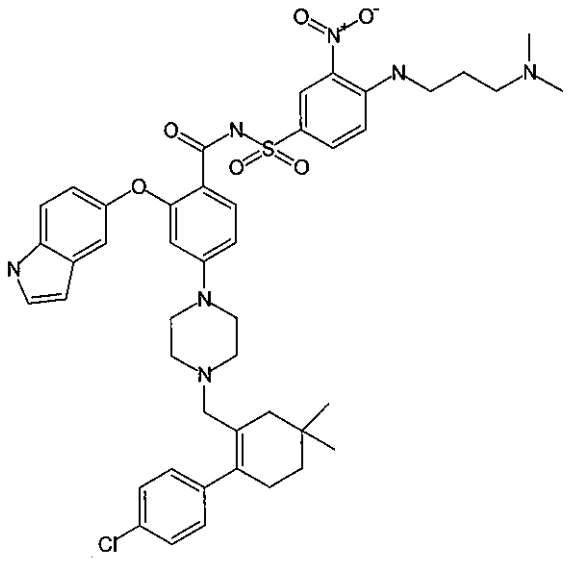
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 50A pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 50C

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 50B pelo exemplo 27G e o exemplo 7A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.98 (br s, 1H), 11.20 (s, 1H), 9.70 (v br s, 1H), 9.35 (v br s, 1H), 8.71 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.12 (m, 4H), 6.87 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.50, 3.40, 3.30 (all m, total 12H), 3.19 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.75 (br s, 2H), 2.23 (br m, 2H), 1.97 (br m, 2H), 1.43 (br t, 2H), 0.98 (s, 6H).

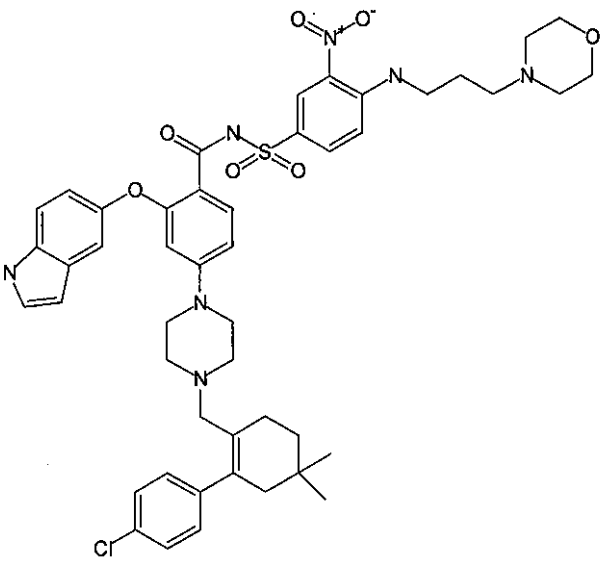


EXEMPLO 51

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 50B pelo exemplo 27G e o exemplo 154A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.42 (br s, 1H), 11.20 (s, 1H), 9.40 (v br s, 1H), 9.30 (v br s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 6.87 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.60 (br s, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.35 (br s, 2H), 3.13 (m, 3H), 3.00 (br m, 2H), 2.78, 2.77 (both s, total 6H), 2.70 (br s, 1H), 2.12 (br m, 2H), 1.97 (m,

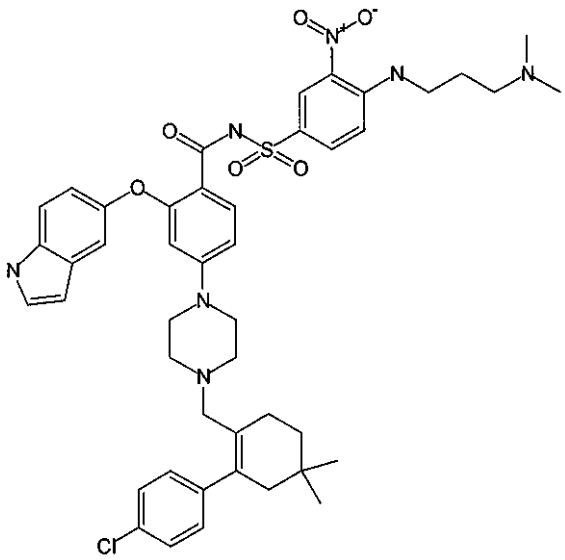
4H), 1.42 (br t, 2H), 0.97 (s, 6H).



EXEMPLO 52

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 26C pelo exemplo 27G e o exemplo 7A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.40 (br s, 1H), 11.20 (s, 1H), 9.60 (v br s, 1H), 9.25 (v br s, 1H), 8.70 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.50, 3.40, 3.30 (all m, total 12H), 3.19 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.75 (br s, 2H), 2.18 (br m, 2H), 2.00 (br m, 4H), 1.43 (br t, 2H), 0.96 (s, 6H).

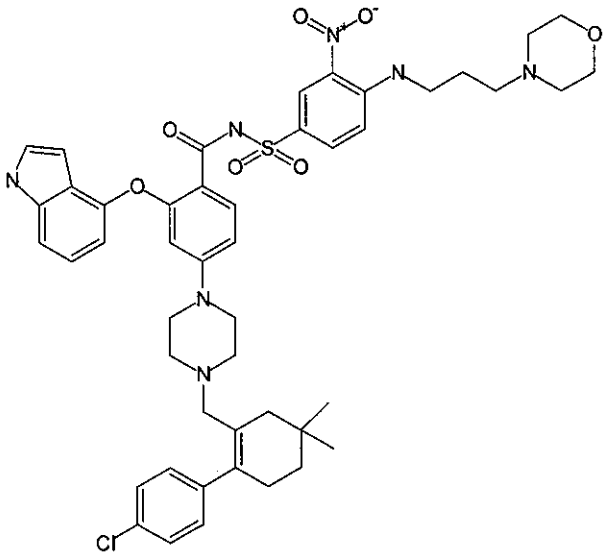


EXEMPLO 53

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

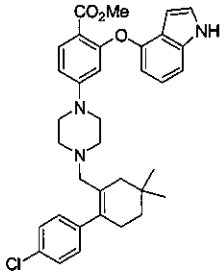
(dimetilamino)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 55B pelo exemplo 27G e o exemplo 154A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.41 (br s, 1H), 11.20 (s, 1H), 9.35 (v br s, 2H), 8.66 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.35 (br s, 2H), 3.13 (m, 3H), 3.00 (br m, 2H), 2.78, 2.77 (both s, total 6H), 2.70 (br s, 1H), 2.20 (br m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.42 (br t, 2H), 0.97 (s, 6H).



EXEMPLO 54

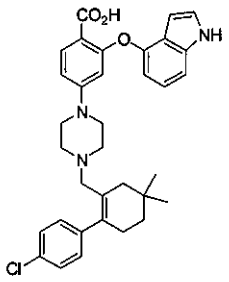
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 54A

Benzoato de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il) metila

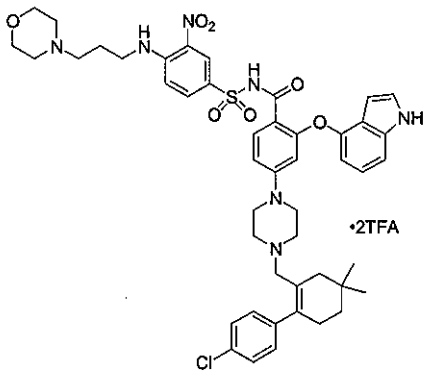
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 19D pelo exemplo 34A no exemplo 45B.



EXEMPLO 54B

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

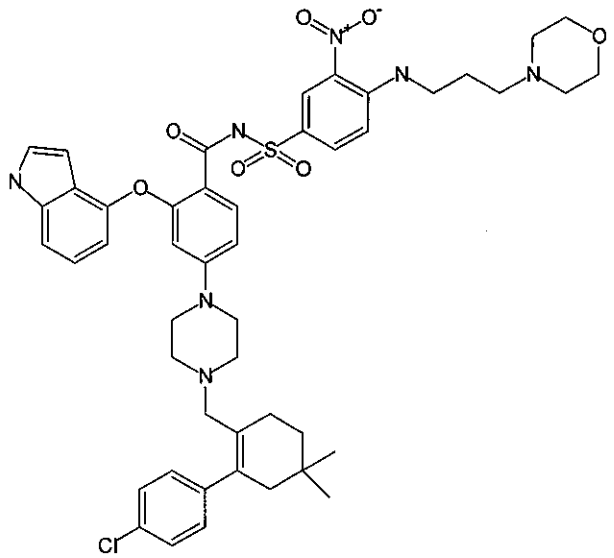
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 54A pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 54C

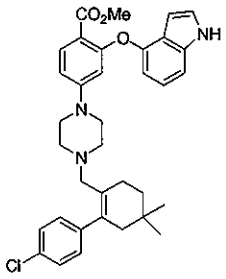
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 54B pelo exemplo 27G e o exemplo 7A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.50 (br s, 1H), 11.27 (s, 1H), 9.60 (v br s, 1H), 9.20 (v br s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.00 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.46 (d,1H), 6.30 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.60, 3.50, 3.40 (all m, total 12H), 3.19 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.75 (br s, 2H), 2.23 (br m, 2H), 1.97 (br m, 4H), 1.43 (br t, 2H), 0.98 (s, 6H).



EXEMPLO 55

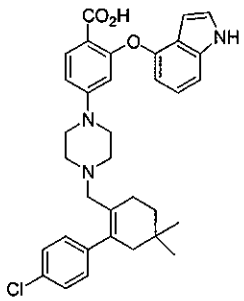
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 55A

Benzoato de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il) metila

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 45A por fenol no exemplo 18F. Aqui o material bruto proveniente da formação de éter foi desilado usando fluoreto de tetrabutil amônio em tetrahidrofurano/água 95/5 antes da purificação.

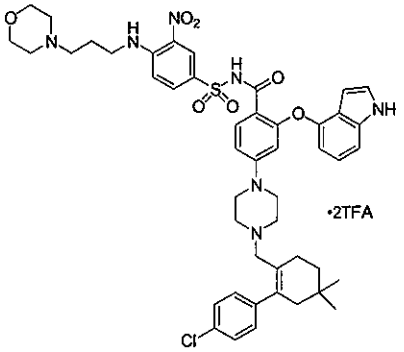


EXEMPLO 55B

Ácido 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il) benzóico

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 55A pelo exemplo 1D no

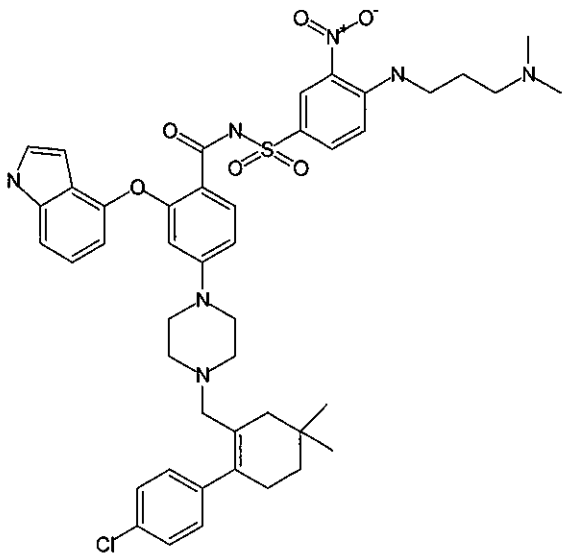
exemplo 1E.



EXEMPLO 55C

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 55B pelo exemplo 27G e o exemplo 7A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.50 (br s, 1H), 11.25 (s, 1H), 9.60 (v br s, 1H), 9.20 (v br s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.00 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.46 (d,1H), 6.30 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.60, 3.50, 3.40 (all m, total 12H), 3.19 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.75 (br s, 2H), 2.20 (br m, 2H), 2.00 (br m, 4H), 1.43 (br t, 2H), 0.98 (s, 6H).

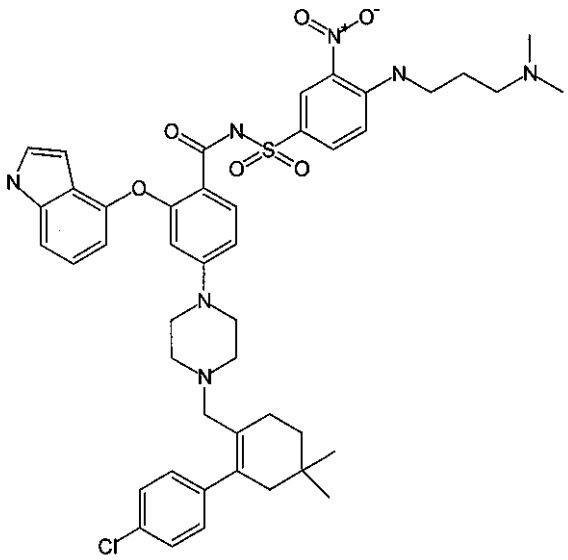


EXEMPLO 56

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 54B pelo exemplo 27G e o exemplo 154A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.55 (br s, 1H), 11.27 (s, 1H), 9.40 (v br s, 1H), 9.35 (v br s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.00

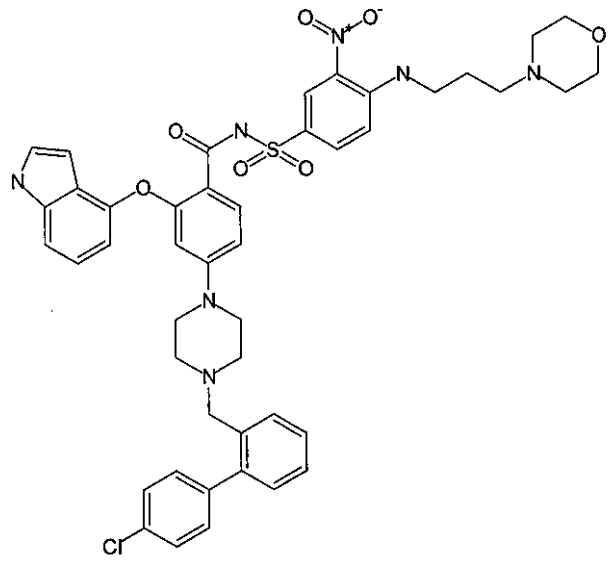
(dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.46 (d,1H), 6.30 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.35 (br s, 2H), 3.13 (m, 3H), 3.00 (br m, 2H), 2.78, 2.77 (both s, total 6H), 2.70 (br s, 1H), 2.22 (br m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.42 (br t, 2H), 0.97 (s, 6H).



EXEMPLO 57

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

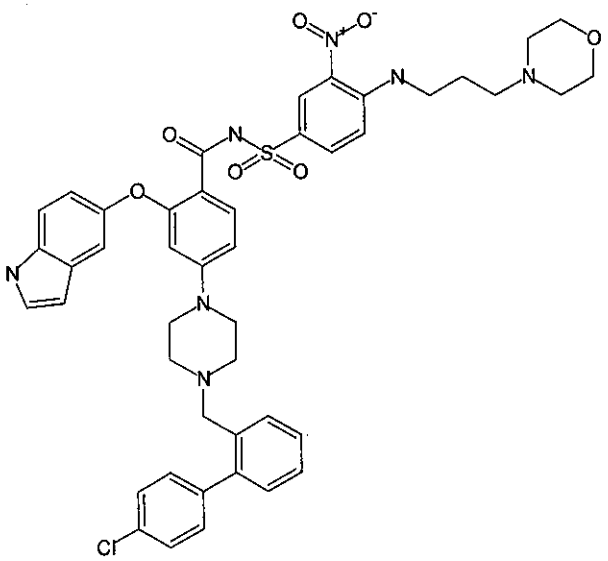
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 55B pelo exemplo 27G e o exemplo 154A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.50 (br s, 1H), 11.25 (s, 1H), 9.60 (v br s, 1H), 9.20 (v br s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.00 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.46 (d,1H), 6.30 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.35 (br s, 2H), 3.13 (m, 3H), 3.00 (br m, 2H), 2.78, 2.77 (both s, total 6H), 2.70 (br s, 1H), 2.20 (br m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.42 (br t, 2H), 0.97 (s, 6H).



EXEMPLO 58

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

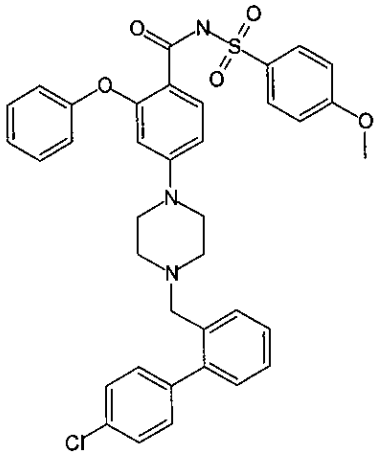
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 45C pelo exemplo 27G e o exemplo 7A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.50 (br s, 1H), 11.24 (s, 1H), 9.50 (v br s, 1H), 8.67 (t, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.30 (dd, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.30-2.80 (envelope, 10H), 3.20 (m, 4H), 1.95 (m, 2H).



EXEMPLO 59

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

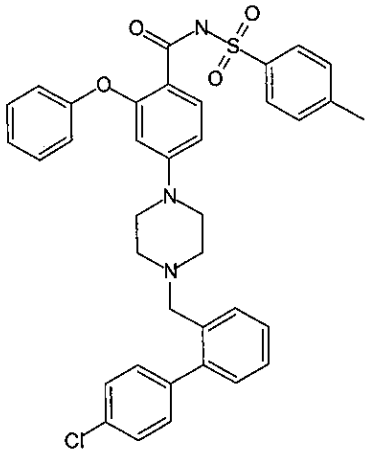
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 40C pelo exemplo 27G e o exemplo 7A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.40 (br s, 1H), 11.19 (s, 1H), 9.60 (v br s, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.38 (m, 5H), 7.12 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.30-2.80 (envelope, 10H), 3.20 (m, 4H), 1.96 (m, 2H).



EXEMPLO 60

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

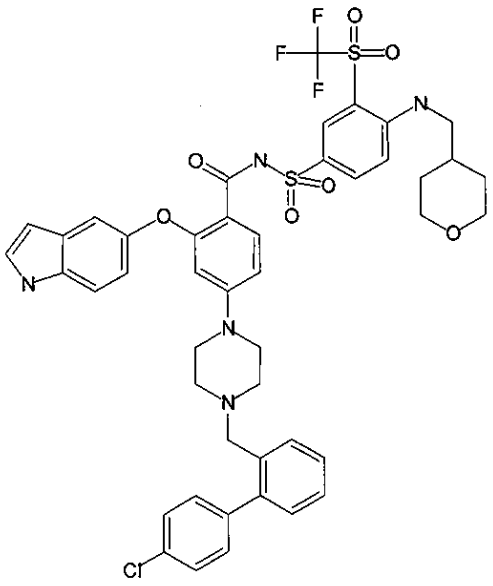
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 1E pelo exemplo 27G e 4-metóxibezenosulfonamida pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.57 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.35 (m, 6H), 7.10 (t, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.84 (m, 2H).



EXEMPLO 61

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 1E pelo exemplo 27G e 4-metilbezenosulfonamida pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.64 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.38 (m, 2H), 7.32 (m, 6H), 7.11 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).



EXEMPLO 62

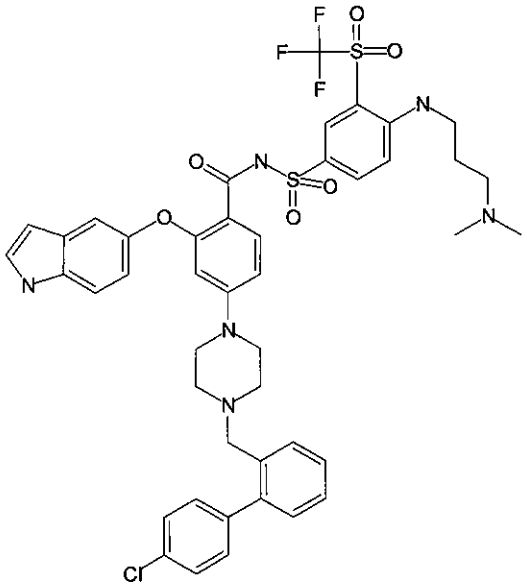
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 40C pelo exemplo 27G e o exemplo 163A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.46 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.36 (m, 6H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.21 (br s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.84 (dd, 2H), 3.25 (m, 7H), 2.93 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.24 (m, 2H).

EXEMPLO 63

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

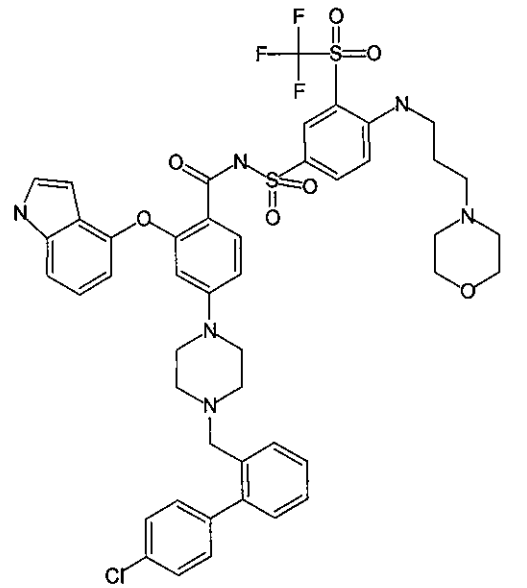
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 45C pelo exemplo 27G e o exemplo 163A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.58 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.52 (m, 5H), 7.32 (m, 5H), 7.18 (d, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.36 (m, 2H), 6.26 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.84 (dd, 2H), 3.25 (m, 7H), 2.93 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.24 (m, 2H).



EXEMPLO 64

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

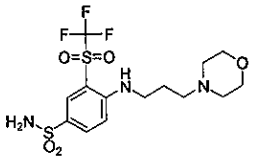
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 40C e o exemplo 170A pelo exemplo 27G e o exemplo 1F respectively, no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.46 (br s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.50 (m, 6H), 7.41 (m, 5H), 7.29 (br s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.18 (br s, 1H), 4.32 (br s, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.77 (d, 6H), 1.88 (m, 2H).



EXEMPLO 65

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-

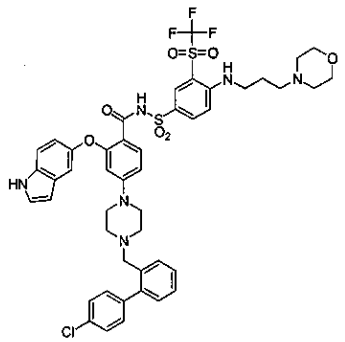
morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 65A

4-(3-morfolinopropilamino)-3-(trifluorometilsulfonil) bezenossulfonamida

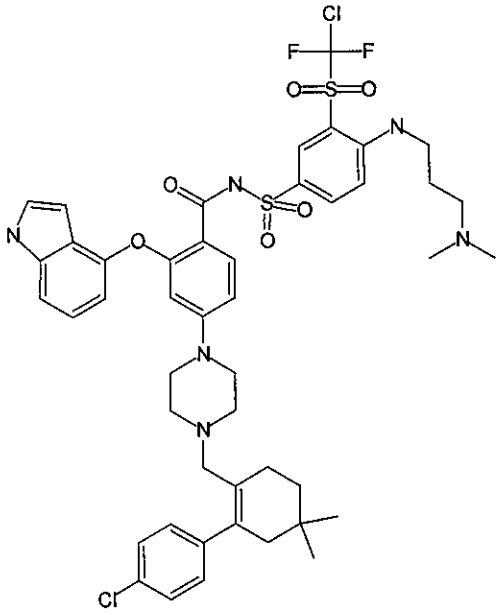
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 159C e 3-morfolinopropan-1-amina por 4-fluoro-3-nitrobezenosulfonamida e (tetrahidropiran-4-il)metilamina respectively, no exemplo 1F.



EXEMPLO 65B

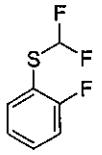
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 40C e o exemplo 65A pelo exemplo 27G e o exemplo 1F respectively, no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.46 (br s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.50 (m, 6H), 7.41 (m, 5H), 7.30 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.48 (br s, 1H), 6.25 (m, 1H), 4.29 (br s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.05 (m, 10H), 2.58 (m, 2H), 1.91 (m, 2H).



EXEMPLO 66

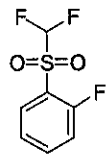
N-[(3-{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi) benzamida



EXEMPLO 66A

(difluorometil)(2-fluorofenil) sulfano

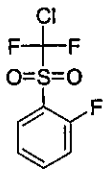
NaOH (31.2 g) em pó, tris(2-(2-metoxietoxi)etil)amina (5 mL) e 2-fluorobezeno tiol (33.6 mL) em bezeno (400 mL) foi saturado com clorodifluorometano, agitado a 80°C por 30 minutos e filtrado através de diatomáceas terroso (Celite®). O filtrado foi lavado com $NaHCO_3$ saturado e a camada de água extraída com dietil éter. Os extratos foram combinados e secos ($MgSO_4$), filtrados e concentrados.



EXEMPLO 66B

1-(difluorometilsulfonil)-2- fluorobezeno

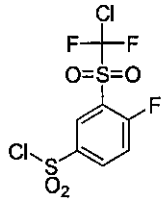
O exemplo 66A (46 g) em 1:1:2 CCl_4/CH_3CN/água (1.2L) a 25°C foi tratado com $NaIO_4$ (164.6 g) e $RuCl_3 \cdot xH_2O$ (534 mg), agitado por 18 horas, diluído com diclorometano e filtrado através de diatomácea terroso (Celite®). O filtrado foi lavado com $NaHCO_3$ saturado e seco (Na_2SO_4), filtrado e concentrado. O concentrado foi filtrado através de sílica gel.



EXEMPLO 66C

1-(clorodifluorometilsulfonil)-2- fluorobezeno

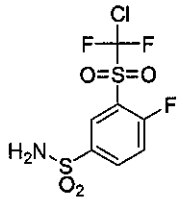
O exemplo 66B (25 g) e N-clorosuccinimida (17.55 g) em tetrahidrofurano (690 mL) a -78°C foi tratado com lítio hexametildisilazida (178.5 mL) por 1 hora, agitado por 1 hora e resfriado bruscamente com cloreto de amônio. A mistura foi extraída com acetato de etila, e o extrato foi lavado com salmoura e seco ($MgSO_4$), filtrado e concentrado. o concentrado foi cromatografado em sílica gel com 0 a 5% de acetato de etila/hexanos.



EXEMPLO 66D

Cloreto de 3-(clorodifluorometilsulfonil)-4-fluorobezeno-1-sulfonila

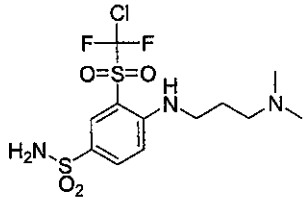
O exemplo 66C (44 g) em ácido clorossulfônico (36.7 mL) at 120°C foi agitado por 18 horas, resfriado a 25°C, pipetado sobre gelo moído e extraído com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura e seco ($MgSO_4$), filtrado e concentrado.



EXEMPLO 66E

3-(clorodifluorometilsulfonil)-4-fluorobezenossulfonamida

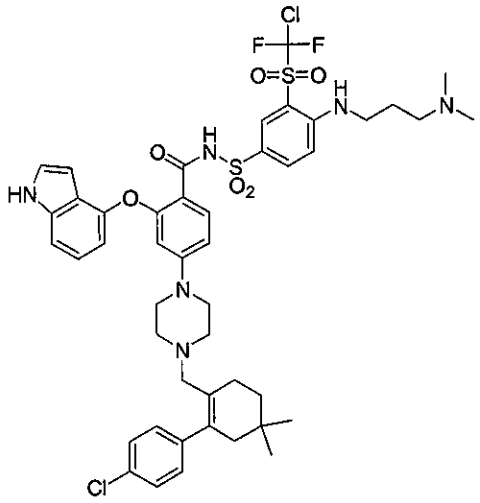
O exemplo 66D (22 g) em isopropanol (690 mL) a -78°C foi tratado com ammonia aquosa (90 mL) por 1 hora, agitado por outra hora, resfriado bruscamente com 6M HCl (300 mL), aquecido a 25°C e concentrado. O concentrado foi misturado com água e extraído com acetato de etila. O extrato foi seco ($MgSO_4$), filtrado e concentrado. O concentrado foi re-cristalizado a partir de hexanes/acetato de etila.



EXEMPLO 66F

3-(clorodifluorometilsulfonil)-4-(3-(dimetilamino)propilamino) bezenossulfonamida

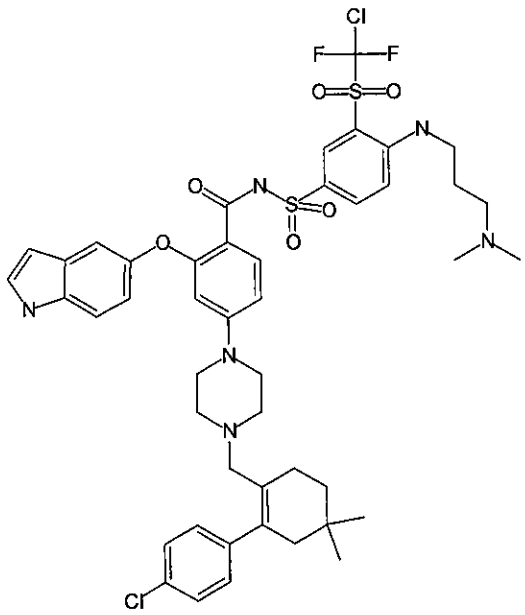
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 66E e N,N-dimetilpropano-1,3-diamina por 4-fluoro-3-nitrobezenosulfonamida e (tetrahidropiran-4-il)metilamina respectively, no exemplo 1F.



EXEMPLO 66G

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

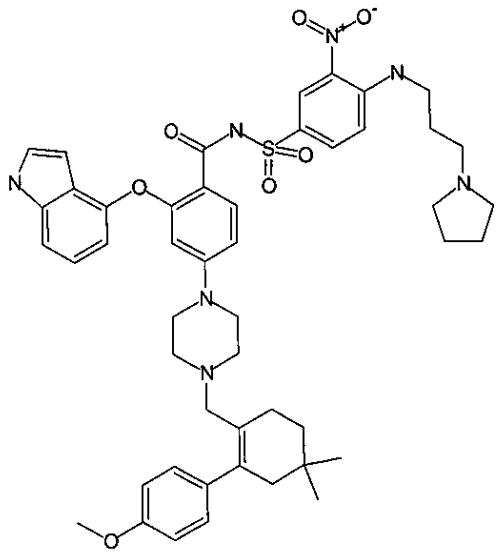
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 54B e o exemplo 66F pelo exemplo 27G e o exemplo 1F respectively, no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.20 (s, 1H), 8.28 (m,1H), 7.99 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.09 (d, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.41 (m, 2H), 6.21 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.84 (m, 6H), 2.67 (m, 5H), 2.19 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.77 (br s, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 0.94 (s, 6H).



EXEMPLO 67

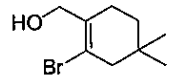
N-[(3-{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 26C e o exemplo 66F pelo exemplo 27G e o exemplo 1F respectively, no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.20 (s, 1H), 8.28 (m,1H), 8.05 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.09 (d, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.41 (m, 2H), 6.21 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.68 (m, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.01 (br s, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.93 (s, 6H).



EXEMPLO 68

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

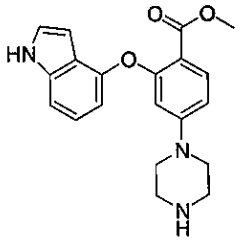


EXEMPLO 68A

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

N,N-dimetilformamida (18.41 ml) foi retomado em clorofórmio (64 ml) e a solução resultante foi resfriada em um banho de gelo. Tribrometo fosforoso (20.18 ml) foi adicionado gota a gota por 15 minutos. A suspensão resultante foi a seguir aquecida a 70 °C por 30 minutos. Uma solução de 3,3-dimetilciclohexanona (10 g) em clorofórmio (21 ml) foi adicionada gota a gota por 30 minutos. A mistura foi agitada a 70 °C por outras 2 horas. a mistura foi a seguir permitida resfriar à temperatura ambiente. A solução foi vertida em cátion sobre gelo. Bicarbonato de sódio sólido foi adicionado pára neutralizer ácido. A mistura foi extraída três vezes com éter, e os extratos foram lavados com água e salmoura e seco

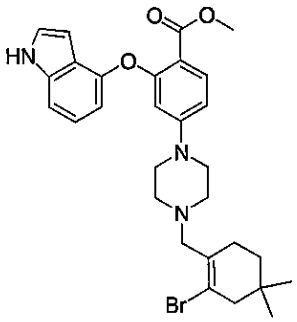
($MgSO_4$). O solvente foi removido sob vácuo, e o material bruto foi lavado através de um plugue de sílica com éter como o eluente. Após a concentração, the material bruto foi dissolvido em metanol. Boridrato de sódio (1.757 g) foi adicionado com cátion. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, e diluída com acetato de etila. A mistura foi lavada com água e salmoura e seca ($MgSO_4$). O solvente foi removido sob vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia flash eluindo com 20% de acetato de etila em hexanos a 100% de acetato de etila.



EXEMPLO 68B

Benzoato 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(piperazin-1-il) metila

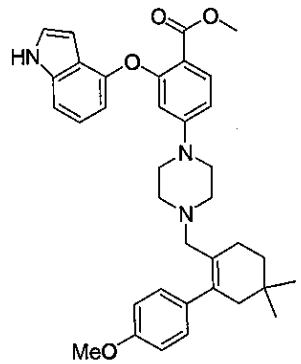
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 24F e piperazina pelo exemplo 1C e o exemplo 1B respectively, no exemplo 1D.



EXEMPLO 68C

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 68A e o exemplo 68B pelo exemplo 18C e o exemplo 18D respectively, no exemplo 18E.

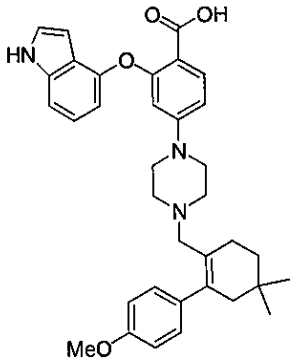


EXEMPLO 68D

Benzoato de 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-metoxifenil)-4,4-dimetilciclohex-1-

enil)metil)piperazin-1-il) metila

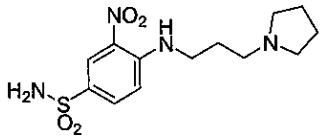
O exemplo 68C (142mg), ácido 4-metoxifenilborônico (45.6 mg), dicloreto bis(trifenilfosfine)paládio(II) (8.7 mg), e fluoreto de césio (114 mg) foram combinados em dimetoxietano (0.9 mL) e metanol (0.4 mL) e aquecido a 90°C por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e vertida em água. A camada orgânica foi lavada com água e com salmoura, seco ($MgSO_4$), filtrado, e concentrado. O sólido resultante foi triturado com metanol, e filtrado.



EXEMPLO 68E

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

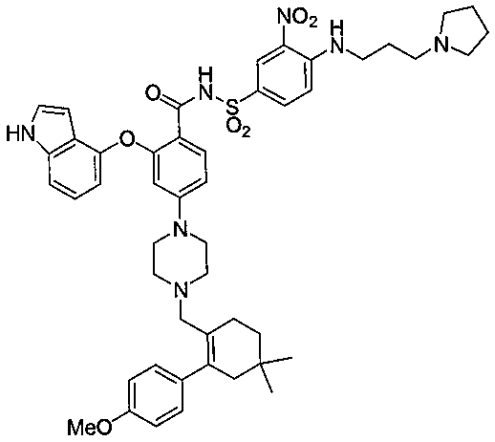
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 68D pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 68F

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

O composto de título foi preparado substituindo 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amine por (tetrahidropiran-4-il)metilamine no exemplo 1F.

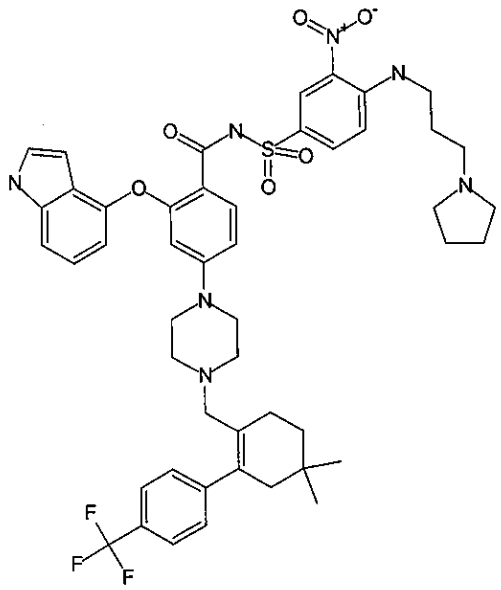


EXEMPLO 68G

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-{[2-(4-metoxifenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-

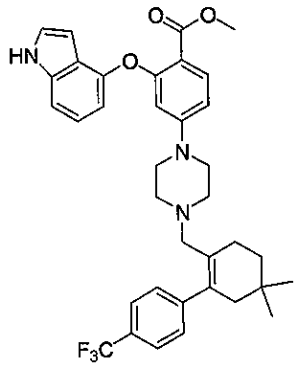
il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 68E e o exemplo 68F pelo exemplo 27G e o exemplo 1F respectively, no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.56 (brs, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.98 (m, 3H), 6.88 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.36 (br s, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 2.99 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.99 (m, 6H), 1.84 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.94 (s, 6H).



EXEMPLO 69

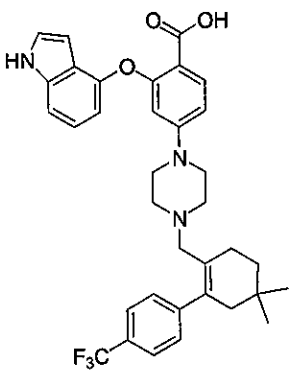
4-[4-({4,4-dimetil-2-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 69A

Benzoato de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il) metila

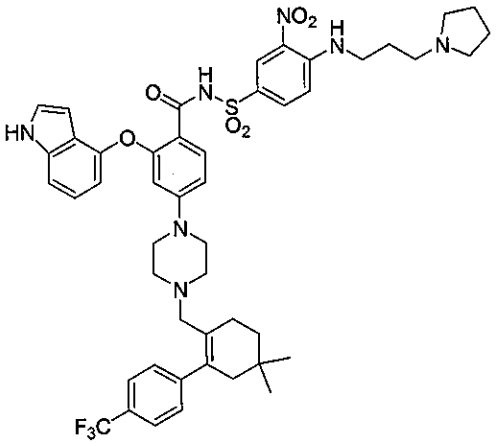
O composto de título foi preparado substituindo ácido 4-(trifluorometil)fenilborônico por ácido 4-metoxifenilborônico no exemplo 68D.



EXEMPLO 69B

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

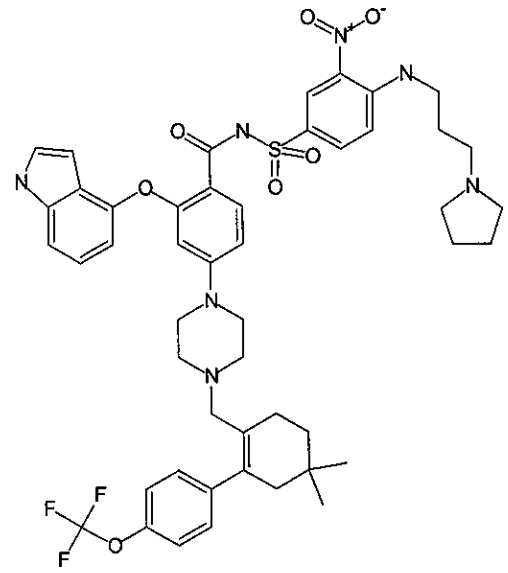
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 69A pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 69C

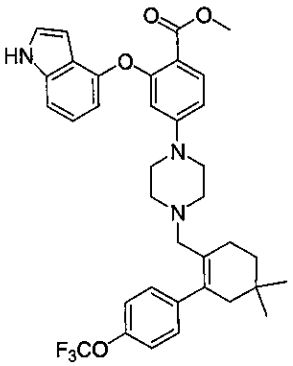
4-[4-({4,4-dimetil-2-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 69B e o exemplo 68F pelo exemplo 27G e o exemplo 1F respectively, no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.55 (br s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.36 (br s, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.94 (s, 6H).



EXEMPLO 70

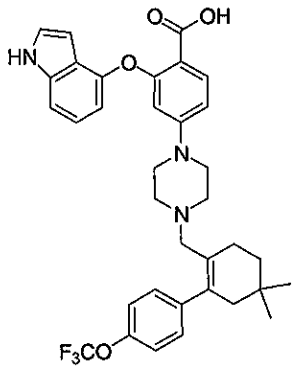
4-[4-({4,4-dimetil-2-[4-(trifluorometóxi)fenil]ciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 70A

Benzoato de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il) metila

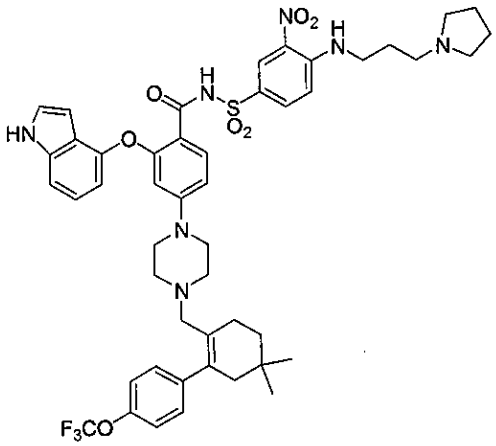
O composto de título foi preparado substituindo ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborônico por ácido 4-metoxifenilborônico no exemplo 68D.



EXEMPLO 70B

Ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometóxi)fenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il) benzóico

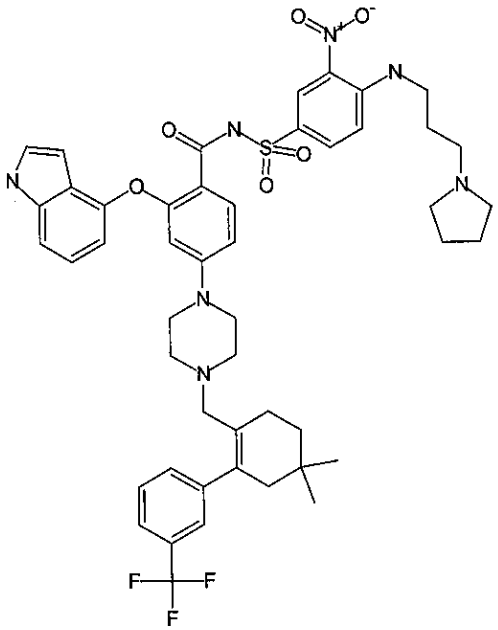
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 70A pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 70C

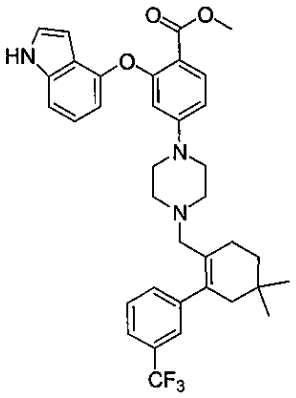
4-[4-({4,4-dimetil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 70B e o exemplo 68F pelo exemplo 27G e o exemplo 1F respectively, no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.56 (br s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.94 (s, 6H).



EXEMPLO 71

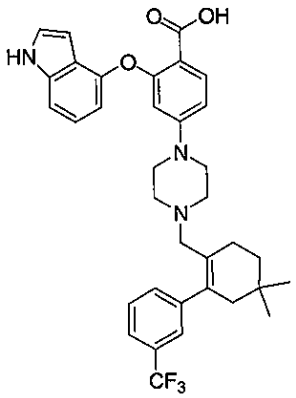
4-[4-({4,4-dimetil-2-[3-(trifluorometil)fenil]ciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 71A

Benzoato de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)fenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il) metila

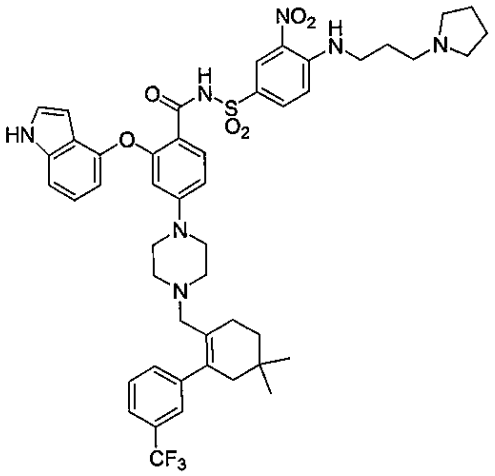
O composto de título foi preparado substituindo ácido 3-(trifluorometil)fenilborônico por ácido 4-metoxifenilborônico no exemplo 68D.



EXEMPLO 71B

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

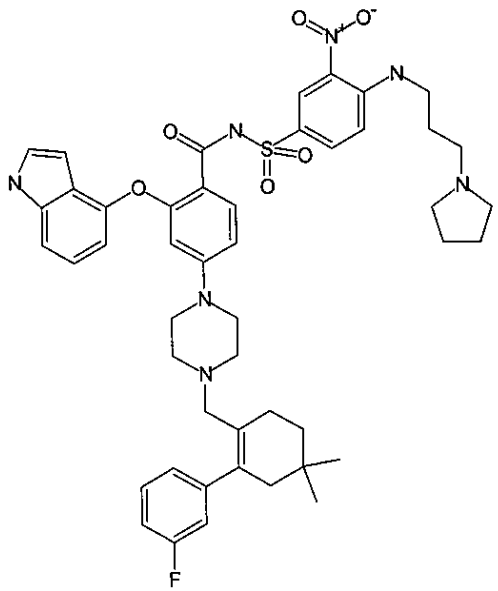
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 71A pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 71C

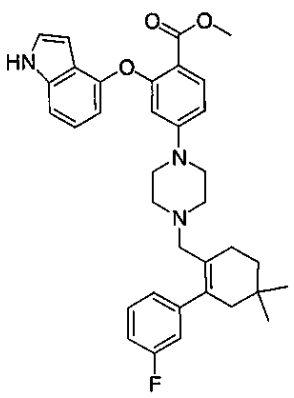
4-[4-({4,4-dimetil-2-[3-(trifluorometil)fenil]ciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 71B e o exemplo 68F pelo exemplo 27G e o exemplo 1F respectively, no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.55 (br s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.58 (m, 7H), 3.18 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.19 (m, 3H), 2.02 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.96 (s, 6H).



EXEMPLO 72

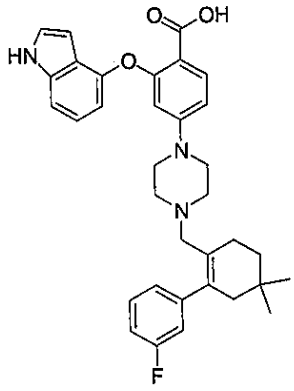
4-(4-{[2-(3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 72A

Benzoato de 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il) metila

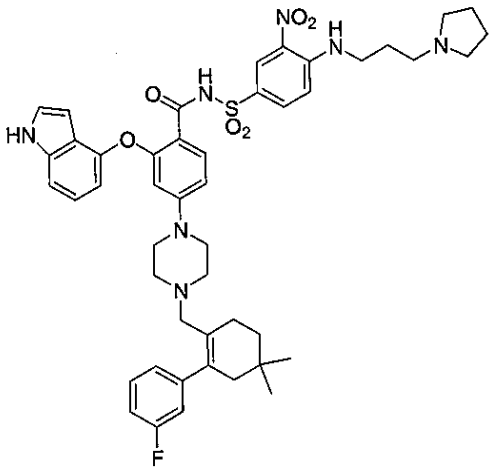
O composto de título foi preparado substituindo ácido 3-fluorofenilborônico por ácido 4-metoxifenilborônico no exemplo 68D.



EXEMPLO 72B

Ácido 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il) benzóico

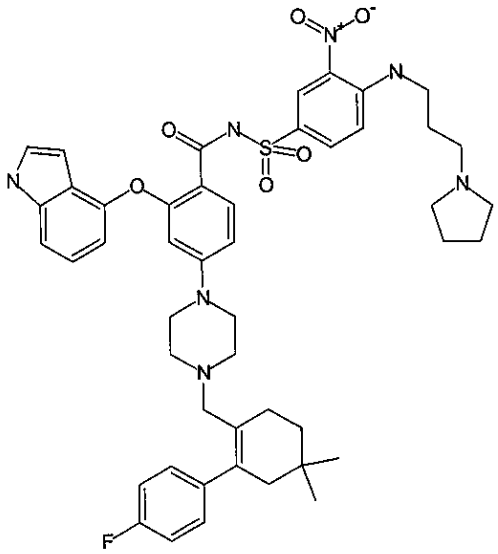
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 72A pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 72C

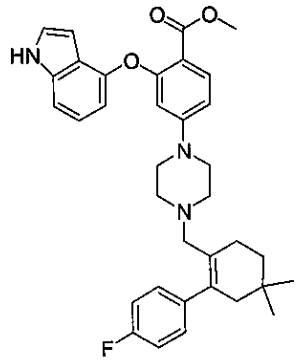
4-(4-{[2-(3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 72B e o exemplo 68F pelo exemplo 27G e o exemplo 1F respectively, no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.55 (br s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.58 (m, 7H), 3.18 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.19 (m, 3H), 2.02 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.96 (s, 6H).



EXEMPLO 73

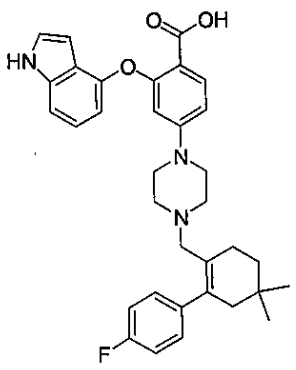
4-(4-{[2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 73A

Benzoato de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il) metila

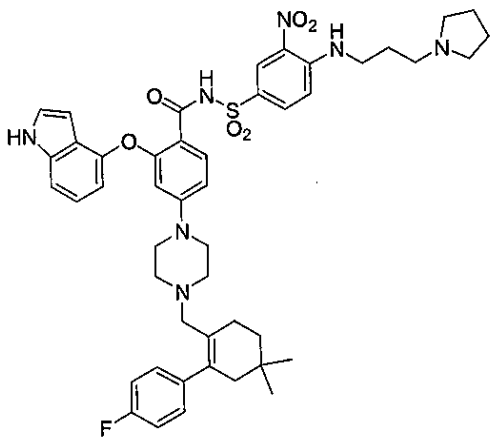
O composto de título foi preparado substituindo ácido 4-fluorofenilborônico por ácido 4-metoxifenilborônico no exemplo 68D.



EXEMPLO 73B

Ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il) benzóico

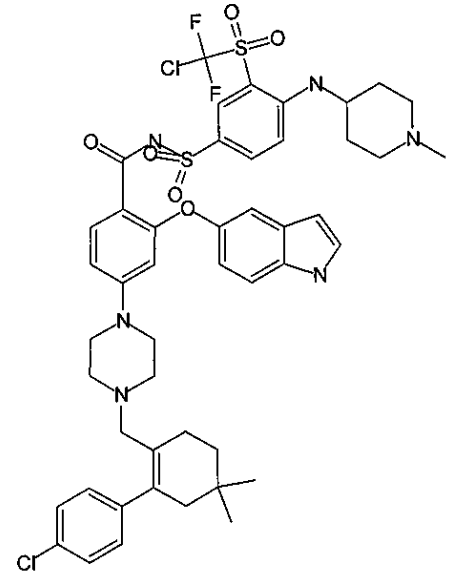
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 73A pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 73C

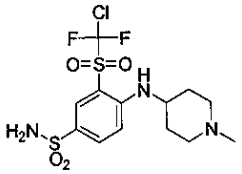
4-(4-{[2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 73B e o exemplo 68F pelo exemplo 27G e o exemplo 1F respectively, no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.56 (br s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.94 (s, 6H).



EXEMPLO 74

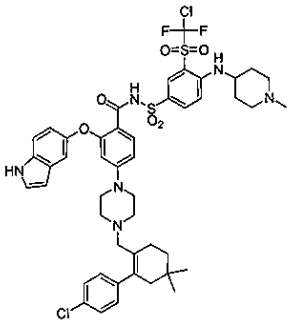
N-({3-{[cloro(difluoro)metil]sulfonil}-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi) benzamida



EXEMPLO 74A

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 66E e 1-metilpiperidin-4-amine por 4-fluoro-3-nitrobezenosulfonamida e (tetrahidropiran-4-il)metilamina respectively, no exemplo 1F.

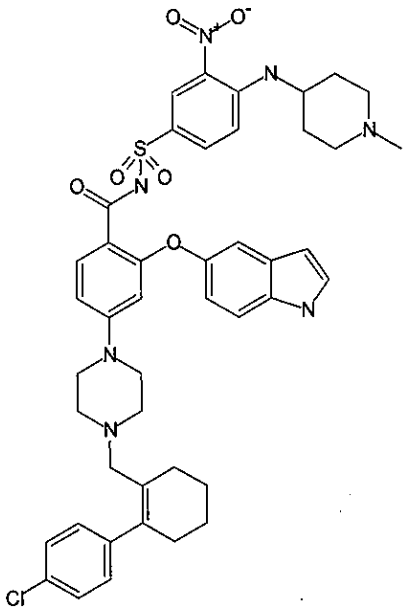


EXEMPLO 74B

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

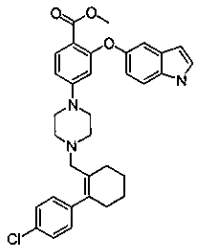
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 26C e o exemplo 74A

pelo exemplo 1E e o exemplo 1F respectively, no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.07 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.05 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.60 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.97 (m, 6H), 2.71 (s, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.16 (m, 6H), 1.98 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).



EXEMPLO 75

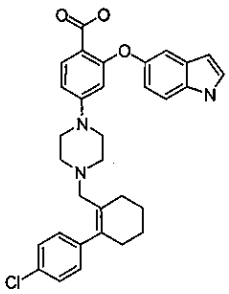
4-(4-{[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 75A

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

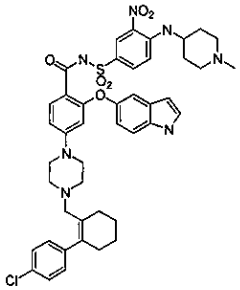
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 149D e o exemplo 150A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e carboxilato de terc-butilpiperazina-1- respectively, no exemplo 1A.



EXEMPLO 75B

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

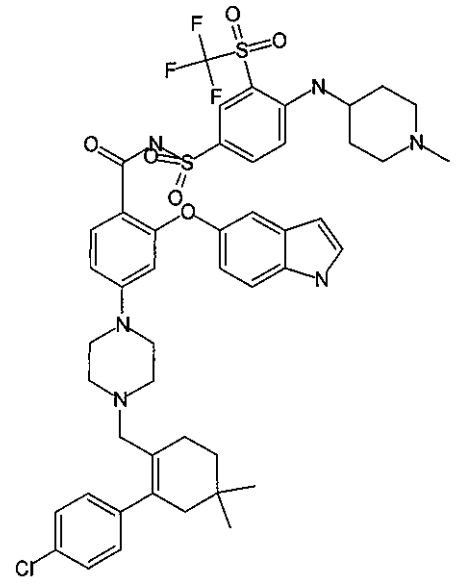
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 75A pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 75C

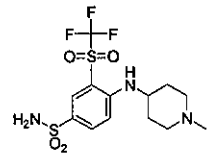
4-(4-{[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 75B e o exemplo 21A pelo exemplo 1E e o exemplo 1F respectively, no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.07 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.05 (m, 4H), 6.79 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.97 (m, 6H), 2.69 (s, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.16 (m, 6H), 2.11 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.62 (m, 4H).



EXEMPLO 76

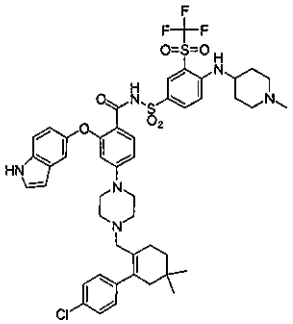
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 76A

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 159C e 1-metilpiperidin-4-amina por 4-fluoro-3-nitrobezenosulfonamida e (tetrahidropiran-4-il)metilamina respectively, no exemplo 1F.

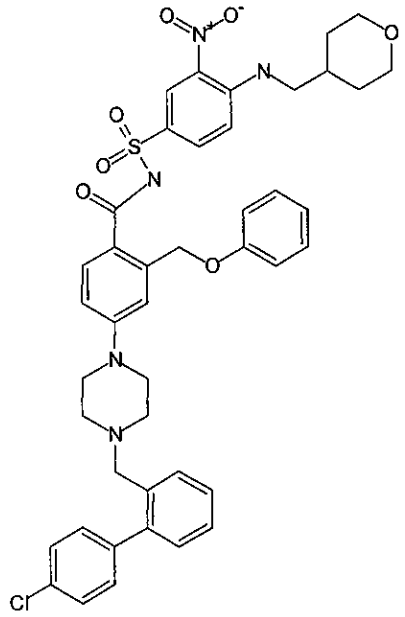


EXEMPLO 76B

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

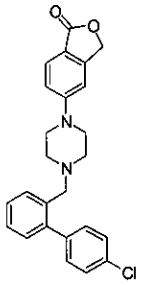
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 26C e o exemplo 76A pelo exemplo 1E e o exemplo 1F respectively, no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.08 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.05 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.60 (m, 2H), 6.36 (t, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.67 (br s, 1H),

2.97 (m, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.17 (m, 6H), 1.98 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).



EXEMPLO 77

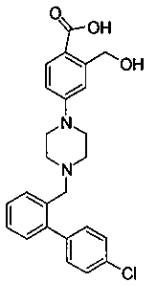
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(fenoximetil) benzamida



EXEMPLO 77A

5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)isobenzofuran-1(3H)-one

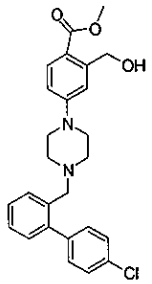
5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona (400 mg), EXEMPLO 1B (646 mg), e fosfato de potássio tribásico (558 mg) foram adicionados a 1,2-dimetoxietano (10 mL). A solução foi desgaseificada sob vácuo e lavada com hidrgênio três vezes. Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (51.6 mg) e 2-(di-terc-butilfosfino)bifenila (67.2 mg) foram adicionados e a solução foi aquecida a 80°C por 16 horas. A solução foi resfriada, filtrada, concentrada, e purificada por cromatografia de coluna flash em sílica gel com 30% de acetato de etila em hexanos.



EXEMPLO 77B

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(hidroximetil) benzóico

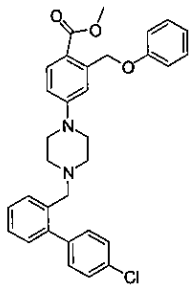
O exemplo 77A (256 mg) e hidróxido de lítio monohidratado (154 mg) foi adicionado a 1,4-dioxano (4 mL) e água (1 mL). A solução foi aquecida a 65°C por 16 horas, resfriada, concentrada sob vácuo, e purificada por cromatografia de coluna flash em sílica gel com acetato de etila. A solução foi subsequentemente seca com sulfato de sódio anidrico para obter o produto bruto de pureza suficiente para uso subsequente.



EXEMPLO 77C

Benzoato de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(hidroximetil) metila

Trimetilsililldiazometano (solução 2M em dietil éter, 0.214 mL) foi adicionado ao exemplo 77B (170 mg) dissolvido em acetato de etila (2 mL) e metanol (2 mL). A soluçã foi misturada por 5 minutes após o qual o solvente foi removido sob vácuo para dar o produto bruto de pureza suficiente para uso subsequente.

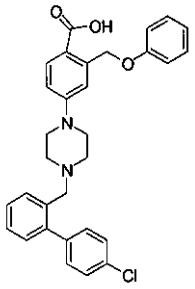


EXEMPLO 77D

Benzoato de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(fenoximetil) metila

Trifenilfosfina (93 mg) foi adicionado a tetrahidrofurano (3 mL) e resfriado a 0°C. Dietilazodicarboxilato (solução de 40%, 0.161 mL) foi adicionado, e a solução foi agitada a 0°C por 15 minutos. Fenol (33.3 mg) e o exemplo 77C (145 mg) foram adicionados, e a solução foi permitida aquecer à temperatura ambiente e misturar por 16 horas. A solução foi

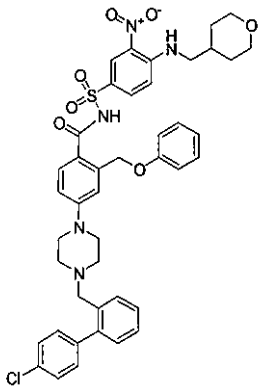
concentrada sob vácuo e purificada por cromatografia de coluna flash em sílica gel com 30% de acetato de etila (hexanos) aumentando para 50% de acetato de etila (hexanos).



EXEMPLO 77E

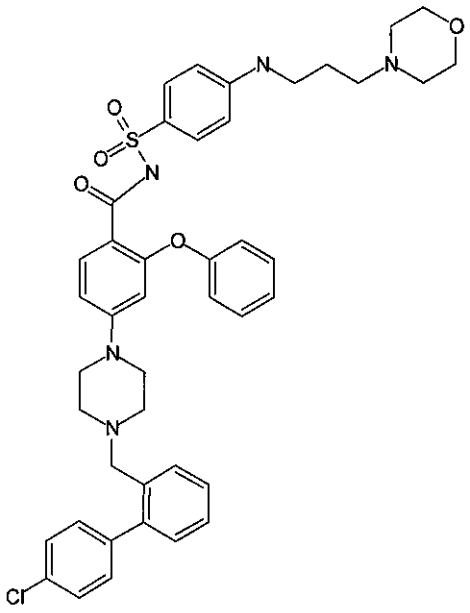
Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(fenoximetil) benzóico

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 77D pelo exemplo 77A no exemplo 77B.



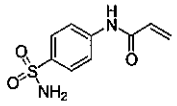
EXEMPLO 77F

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 77E pelo exemplo 1E no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 8.52 (m, 2H), 7.88 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.48 (s, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.26 - 7.10 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 3 H), 5.22 (broad s, 2H), 3.84 (dd, 2H), 3.41 - 3.10 (m, 10H), 2.39 (broad s, 4H), 1.89 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.32 - 1.18 (m, 2H).



EXEMPLO 78

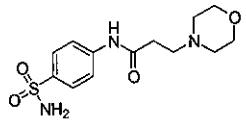
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]fenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 78A

N-(4-sulfamoilfenil) acrilamida

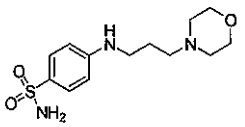
4-aminobezenossulfonamida (1.00 g) e piridina (1.41 mL) foram adicionados a 1,4-dioxano (30 mL). Cloreto de acriloila (0.49 mL) foi adicionado gota a gota e a solução foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente. 1M HCl foi adicionado e a solução extraída com acetato de etila. Os extratos foram secos usando salmoura e sulfato de sódio anidrico e o solvente foi removido para obter o produto bruto de pureza suficiente para uso subsequente.



EXEMPLO 78B

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

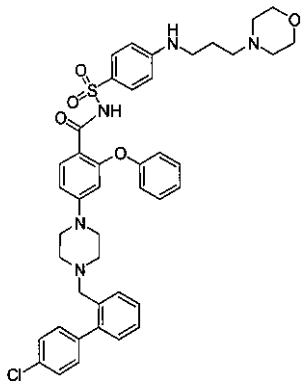
O exemplo 78A (359 mg) e morfolina (1.38 mL) foram adicionados a acetonitrila (10 mL) e N,N-dimetilformamida (1 mL) e misturado à temperatura ambiente por 16 horas. A solução foi concentrada sob vácuo, e purificada por cromatografia de coluna flash em sílica gel com 5% de metanol em diclorometano.



EXEMPLO 78C

4-(3-morfolinopropilamino) bezenossulfonamida

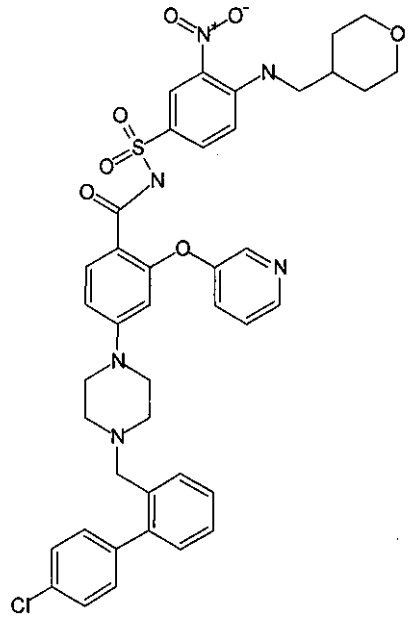
O exemplo 78B (268 mg) foi adicionado a tetrahidrofurano (4 mL). Borano (1M em tetrahidrofurano, 4.28 mL) foi adicionado lentamente, e a solução foi misturada à temperatura ambiente por 16 horas. A reação foi resfriada bruscamente lentamente com metanol. Resina N,N-diisopropiletilamine (3.42 mmol de amina) foi adicionada e a solução fo misturada à temperatura ambiente por 15 minutos. A solução foi filtrada, concentrada a vácuo, e purificada por cromatografia de coluna flash em sílica gel com 10% de metanol em acetato de etila.



EXEMPLO 78D

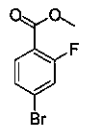
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]fenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 78C pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 10.98 (broad s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 9H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.13 (tt, 1H), 6.94 (dd, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.66 (t, 1H), 6.54 (d, 2H), 6.32 (d, 1H), 3.57 (t, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.16 – 3.04 (m, 6H), 2.35 (m, 10H), 1.60 (m, 2H).



EXEMPLO 79

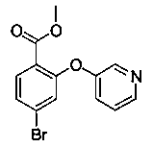
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(piridin-3-iloxi) benzamida



EXEMPLO 79A

Fluorobenzoato de 4-bromo-2- metila

Ácido 4-Bromo-2-fluorobenzóico (5.00 g) foi adicionado a acetato de etila (35 mL) e metanol (35 mL). Solução de trimetilsilildiazometano (2M em dietil éter, 12.56 mL) foi adicionado lentamente e a solução foi misturada à temperatura ambiente por 30 minutos. O solvente foi removido sob vácuo, e o material bruto foi dissolvido em acetato de etila. A solução foi extraída com 0.5M de hidróxido de sódio e seco com salmoura a seguir sulfato de sódio anídrico. Após a filtration, o solvente foi removido sob vácuo pára obter o produto bruto de pureza suficiente para uso subsequente.

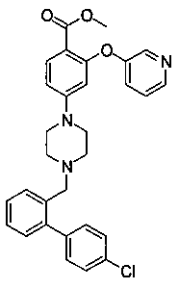


EXEMPLO 79B

Benzoato de 4-bromo-2-(piridin-3-iloxi) metila

O exemplo 79A (500 mg), piridina-3-ol (204 mg), e carbonato de potássio (385 mg) foram adicionados a N,N-dimetilacetamida (18 mL) e a mistura foi aquecida a 145°C por 2 horas e a seguir a 130°C por 16 horas. A solução foi resfriada, adicionada à água (100 mL), extraída com 70% de acetato de etila em hexanos, e seca com sulfato de sódio anídrico.

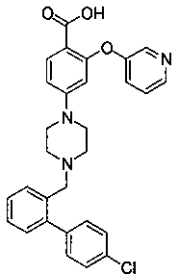
Após a filtração, a solução foi concentrada sob vácuo e purificada por cromatografia de coluna flash em sílica gel com 50 a 70% de acetato de etila em hexanos.



EXEMPLO 79C

Benzoato de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(piridin-3-ilóxi) metila

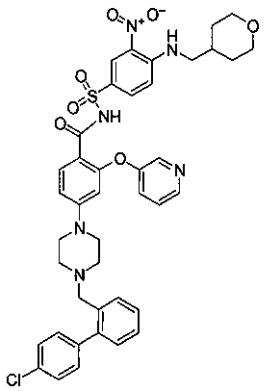
O exemplo 79B (367 mg), exemplo 1B (410 mg), e fosfato de potássio tribásico (379 mg) foram adicionados a 1,2-dimetoxietano (6 mL). A solução foi desgaseificada a vácuo e lavada com nitrogênio três vezes. Tris(dibenzilidenoacetone)dipaládio(0) (32.7 mg) e 2-(di-terc-butilfosfino)bifenila (42.6 mg) foram adicionados e a solução foi aquecida a 80°C por 16 horas. A solução foi resfriada, filtrada, concentrada, e purificada por cromatografia de coluna flash em sílica gel com 50 a 70% de acetato de etila em hexanos.



EXEMPLO 79D

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(piridin-3-iloxi) benzóico

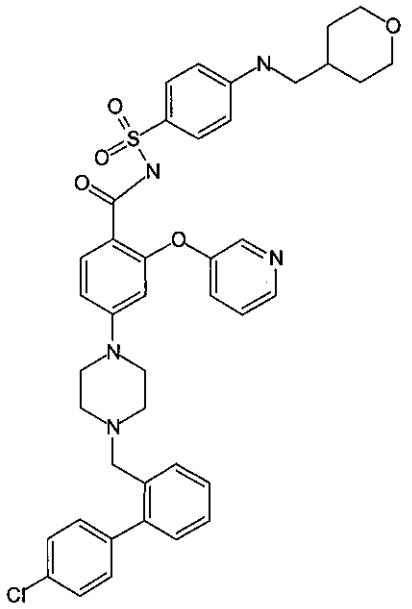
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 79C pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 79E

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 79D pelo exemplo 1E no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.72 (broad s, 1H), 8.64 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.15 (t, 2H), 7.75 (dd, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 6H), 7.37 (m, 2H), 7.26 - 7.10 (m, 4H), 6.79 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 3.87 (dd, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.38 – 3.24 (m, 4H), 3.19 (broad s, 4H), 2.37 (broad s, 4H), 1.92 (m, 1H), 1.65 (d, 2H), 1.28 (m, 2H).

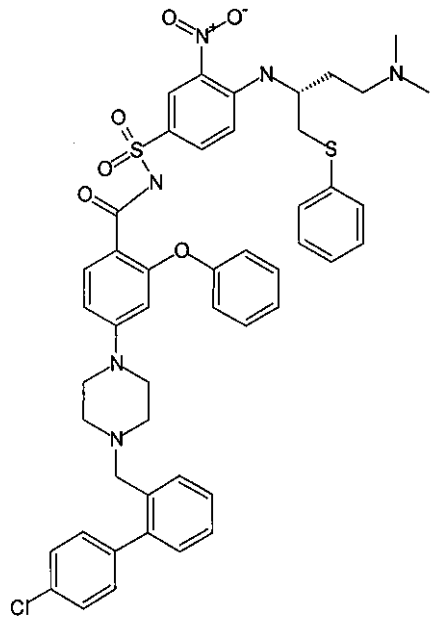


EXEMPLO 80

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

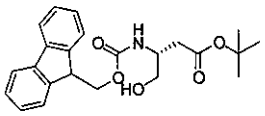
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 79D pelo exemplo 1E e o exemplo 2A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.34 (s, 1H), 8.27 (dd, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 8H), 7.41 - 7.29 (m, 3H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.56 (d, 2H), 6.44 (d, 1H), 3.86 (dd, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.29 – 3.22 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.96 (t, 2H), 2.34 (m, 4H), 1.77 (m, 1H), 1.66 (d, 2H), 1.21 (m, 2H).

ABS



EXEMPLO 81

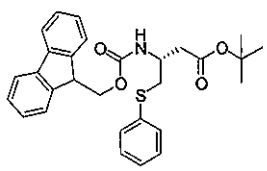
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-{[4-({(1R)-3-(dimetilamino)-1-[(feniltio)metil]propil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 81A

Hidroxibutanoato de 3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4- (R)-terc-butila

Fmoc-D-Asp(OtBu)-OH (9.0g) e *N,N*-diisopropiletilamina (4.6 mL) foram adicionados a tetrahidrofurano (100 mL) e resfriados a –40 °C. Cloformiato de Isobutila (3.1 mL) foi adicionado e a solução foi gradualmente aquecida a 0°C por 30 minutos. A solução foi resfriada a–20 °C, e a ela foi adicionado cuidadosamente boridrato de sódio (1.64 g, 43.6 mmol) e metanol (10 mL). A solução foi gradualmente aquecida à temperatura ambiente por duas horas, diluída com acetato de etila (200 mL), lavada com água (100 mL) e salmoura (50 mL), seca com sulfato de magnésio anídrico, filtrada, e concentrada para obter o produto bruto de pureza suficiente para uso subsequente.

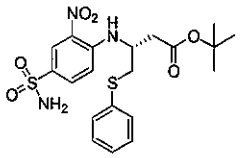


EXEMPLO 81B

Butanoato de 3-(((9H-fluoren-9-il)metóxi)carbonilamino)-4-(feniltio) (R)-terc-butila

Tri-n-butilfosfina (90 μL) e 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (91 mg) foram adiciona-

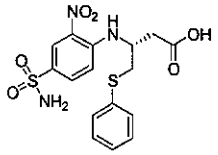
dos a tetrahidrofurano (4 mL), tratado com o exemplo 81A (90 mg) e tiofenol (21 mg), e agitado à temperatura ambiente por 18 horas. A solução foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna flash em sílica gel com 50% de acetato de etila em hexanos.



EXEMPLO 81C

Butanoato de 3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)-4-(feniltio) (R)-terc-butila

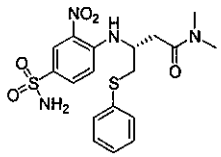
O exemplo 81B (600 mg), 4-fluoro-3-nitrobezenosulfonamida (298 mg), e *N,N*-diisopropiletilamina (3 mL) foram adicionados a N,N-dimetilformamida (3 mL) e agitados a 60°C por 12 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (100 mL), lavada com água (45 mL) e salmoura (10 mL), seca com sulfato de magnésio anídrico, fiultrada, e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash em sílica gel com 30% de acetato de etila em diclorometano.



EXEMPLO 81D

Ácido (R)-3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)-4-(feniltio) butanóico

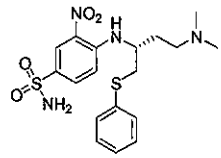
O exemplo 81C (468 mg) e 4 M HCl em 1,4-dioxano (10 mL) foram agitados a 50°C por 5 horas. A solução foi concentrada pára dar o produto bruto de pureza subsequente para uso subsequente.



EXEMPLO 81E

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 81D pelo exemplo 1E e dimetilamina (2M em tetrahidrofurano) pelo exemplo 1F no exemplo 1G.

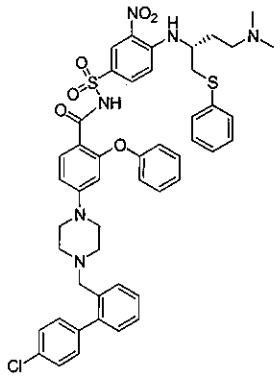


EXEMPLO 81F

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

Ao exemplo 81E (4.06 g) foi adicionado borano (1 M em tetrahidrofurano, 20.0 mL). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A reação foi resfriada brusca-

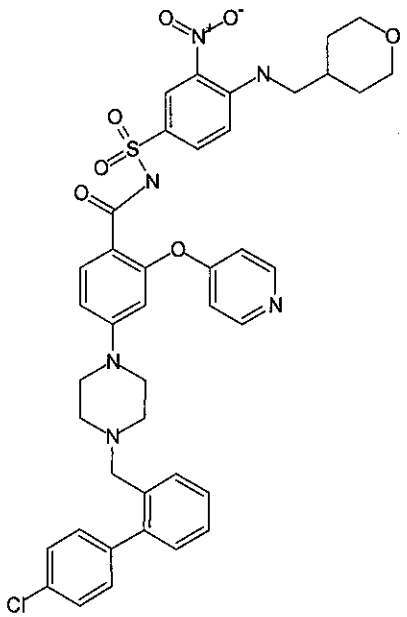
mente lentamente com metanol (5.0 mL) e HCl (2.0 mL) aquoso concentrado foi adicionado. A solução foi agitada a 80°C por três horas, resfriada à temperatura ambiente, basidificada cuidadosamente com 4 M carbonato de sódio, diluída com acetato de etila (150 mL), lavada com água (50 mL) e salmoura (10 mL), seca com sulfato de magnésio anídrico, e filtrada. A solução foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna flash em sílica gel com 20% de metanol em diclorometano.



EXEMPLO 81G

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

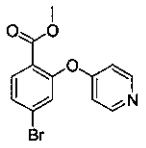
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 81F pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 8.33 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.61 (dd, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 4H), 7.37 - 7.14 (m, 11H), 6.90 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.33 – 3.30 (m, 2H), 3.08 (t, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.35 (t, 4H), 2.04 (m, 2H).



EXEMPLO 82

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

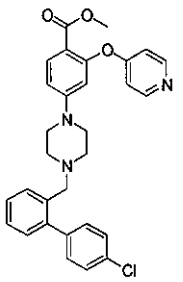
4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(piridin-4-iloxi) benzamida



EXEMPLO 82A

Benzoato de 4-bromo-2-(piridin-4-iloxi) metila

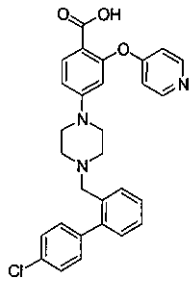
O exemplo 79A (800 mg), piridina-4-ol (359 mg), e carbonate de potássio (617 mg) foram adicionados a N,N-dimetilacetamida (20 mL) e a mistura foi aquecida a 125°C por 16 horas. A solução foi concentrada sob vácuo a 48°C e purificada por cromatografia de coluna flash em sílica gel com 20% de metanol em diclorometano.



EXEMPLO 82B

Benzoato de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(piridin-4-iloxi) metila

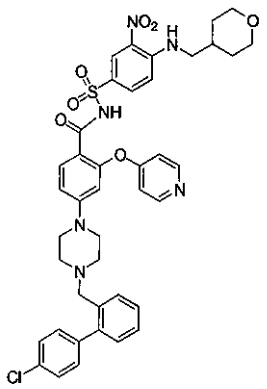
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 82A pelo exemplo 79B no exemplo 79C.



EXEMPLO 82C

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(piridin-4-iloxi)benzóico

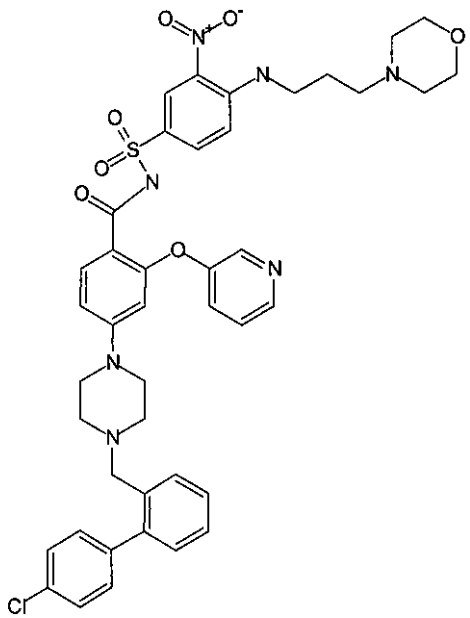
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 82B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 82D

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 82C pelo exemplo 1E no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 8.40 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.47 (s, 3H), 7.42 - 7.35 (m, 5H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.91 (d, 2H), 3.85 (dd, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.34 – 3.25 (m, 4H), 3.19 (broad, s, 4H), 2.39 (broad s, 4H), 1.92 (m, 1H), 1.65 (d, 2H), 1.27 (m, 2H).

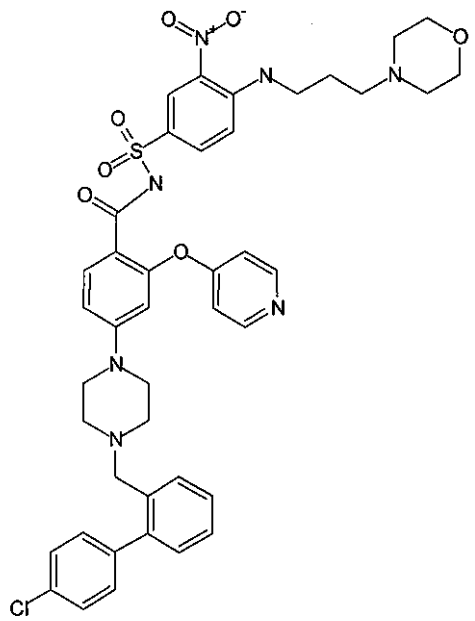


EXEMPLO 83

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 79D pelo exemplo 1E e o exemplo 7A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 8.73 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.12 (t, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 7.07 (d, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 3.65 (t, 4H), 3.47 (q,

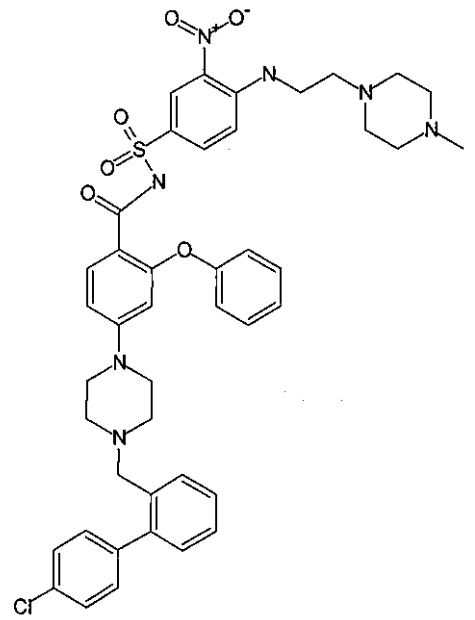
2H), 3.38 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.17 (br s, 4H), 2.57 (br s, 4H), 2.36 (br s, 4H), 1.84 (m, 2H).



EXEMPLO 84

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

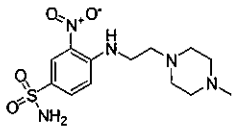
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 82C pelo exemplo 1E e o exemplo 7A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 8.55 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 5H), 7.42 – 7.32 (m, 4H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.90 (d, 2H), 3.60 (t, 4H), 3.43 (q, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.18 (br s, 4H), 2.38 (m, 10H), 1.80 (t, 2H).



EXEMPLO 85

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

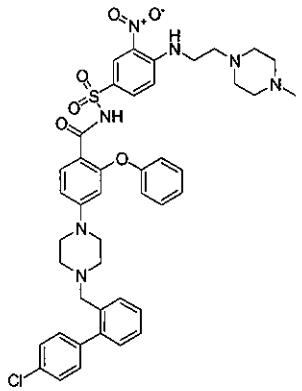
il)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 85A

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

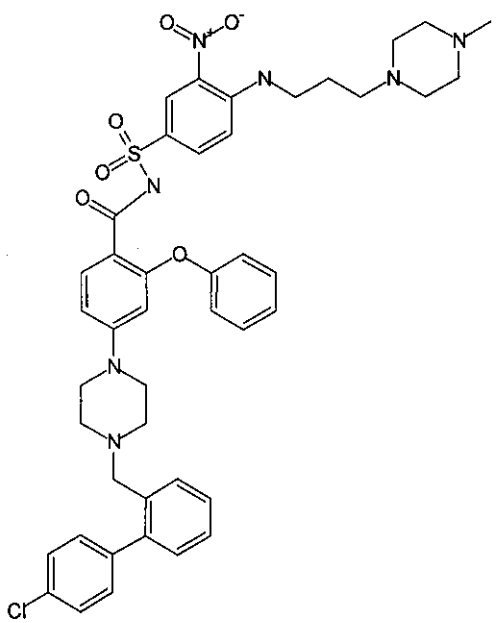
O composto de título foi preparado substituindo 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no exemplo 1F.



EXEMPLO 85B

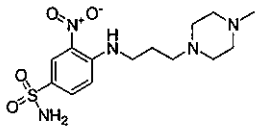
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2- fenoxibenzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 85A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 8.61 (t, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 3H), 6.95 (t, 2H), 6.75 (dd, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 3.45 (q, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.10 (t, 4H), 2.79 (amplo s, 4H), 2.68 (t, 2H), 2.60 (amplo s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (t, 4H).



EXEMPLO 86

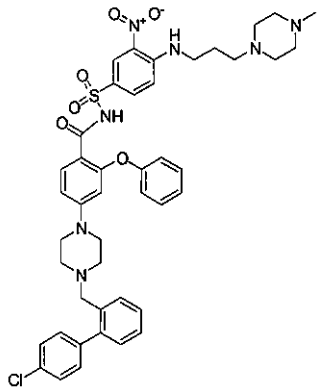
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 86A

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

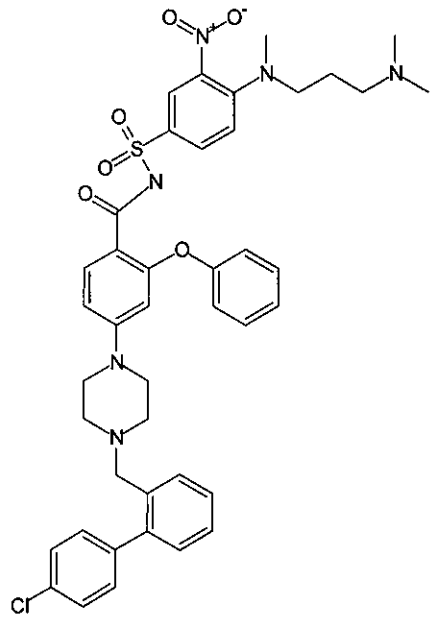
O composto de título foi preparado substituindo 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no exemplo 1F.



EXEMPLO 86B

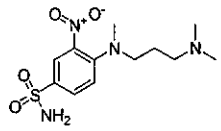
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2- fenoxibenzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 86A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 8.57 (t, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 6.98 (d, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.73 (dd, 2H), 6.70 (dd, 2H), 6.33 (d, 1H), 3.43 (q, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.09 (t, 4H), 2.82 (broad s, 4H), 2.56 (broad s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (t, 4H), 1.79 (t, 2H).



EXEMPLO 87

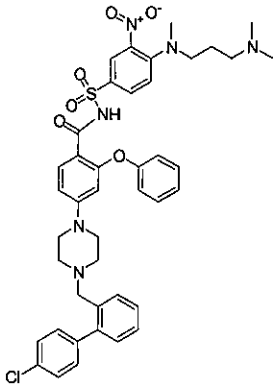
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 87A

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

O composto de título foi preparado substituindo N^1,N^1,N^3-trimetilpropano-1,3-diamina por 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina no exemplo 68F.

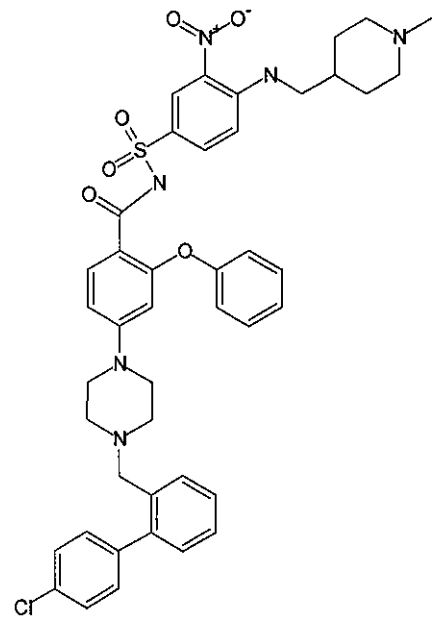


EXEMPLO 87B

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

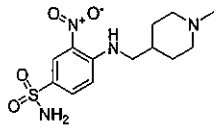
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 87A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 8.01 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 6.93 (t, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.74

(dd, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 3.46 (q, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.08 (t, 4H), 2.83 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.36 (t, 4H), 1.86 (m, 2H).



EXEMPLO 88

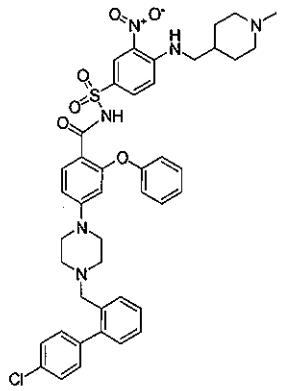
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 88A

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

O composto de título foi preparado substituindo (1-metilpiperidin-4-il)metanamina por 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina no exemplo 68F.

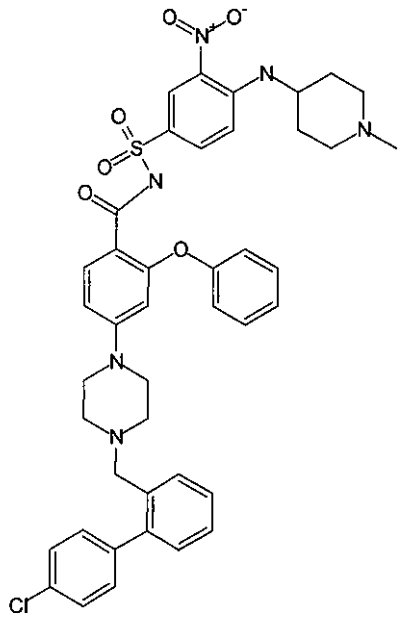


EXEMPLO 88B

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 88A pelo exemplo 1F no

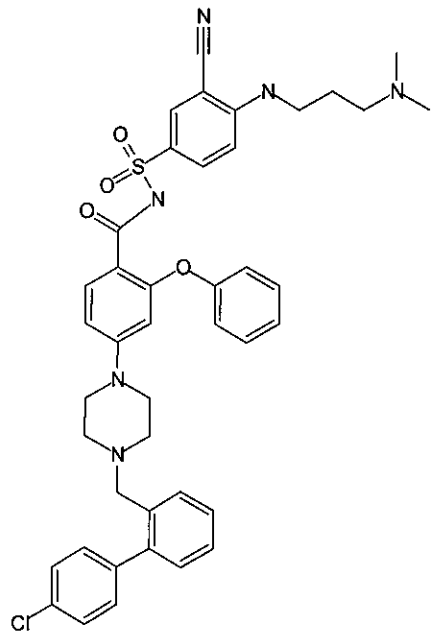
exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 8.44 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.34 (m, 4H), 3.07 (t, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.36 (t, 4H), 1.90 – 1.82 (m, 3H), 1.47 – 1.31 (m, 2H).



EXEMPLO 89

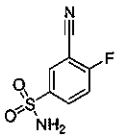
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 21A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 8.38 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.73(m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 3.36 (q, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.24 – 3.12 (m, 2H), 3.09 (t, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.36 (t, 4H), 2.08 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).



EXEMPLO 90

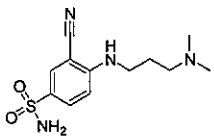
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-ciano-4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}fenil)sulfonil]-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 90A

3-ciano-4- fluorobezenossulfonamida

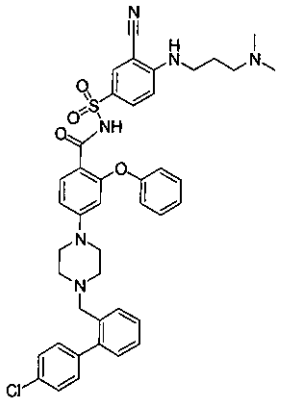
Hidróxido de amônio concentrado (28% de solução em água, 3.17 mL) foi resfriado a 0°C e cloreto de 3-ciano-4-fluorobezeno-1-sulfonila (1.00 g) foi adicionado. A solução foi misturada a 0°C por quarto minutos. 4M de HCl (10 mL) foi adicionado lentamente e a solução foi extraída com acetato de etila. O extrato foi seco em salmoura e sulfato de sódio anídrico e o solvente removido sob vácuo.



EXEMPLO 90B

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

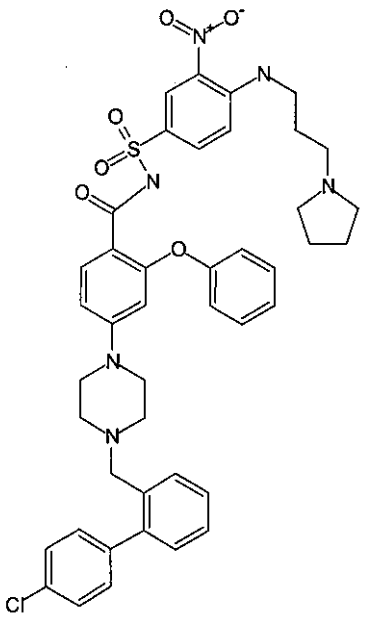
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 90A por 4-cloro-3-nitrobezenossulfonamida e N^1,N^1-dimetilpropano-1,3-diamina por 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina no exemplo 68F.



EXEMPLO 90C

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

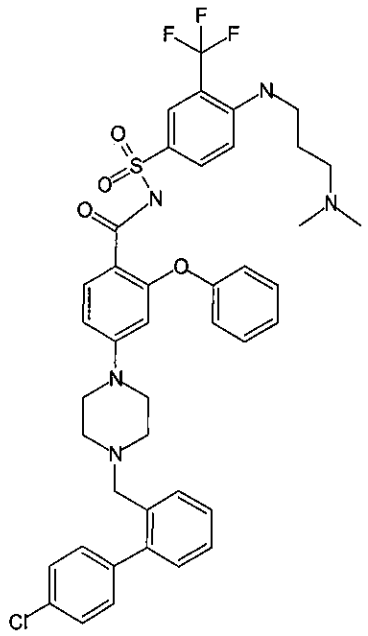
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 90B pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 7.67 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 3H), 6.98 (t, 2H), 6.77 (dd, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.33 (d, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.27 (q, 2H), 3.09 (t, 4H), 2.82 (t, 2H), 2.54 (s, 6H), 2.35 (t, 4H), 1.82 (m, 2H).



EXEMPLO 91

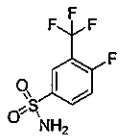
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 68F pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 8.49 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 5H), 7.35 (m, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.47 (q, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.07 (amplo s, 8H), 2.35 (amplo s, 4H), 1.95 – 1.83 (m, 6H).



EXEMPLO 92

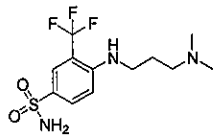
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-{[4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 92A

4-fluoro-3-(trifluorometil) bezenossulfonamida

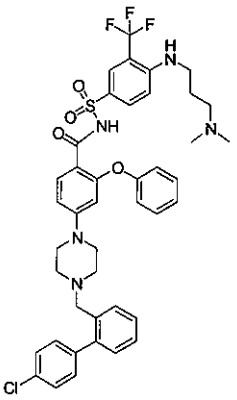
O composto de título foi preparado substituindo cloreto de 4-fluoro-3-(trifluorometil)bezeno-1-sulfonila por cloreto de 3-ciano-4-fluorobezeno-1-sulfonila no exemplo 90A.



EXEMPLO 92B

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

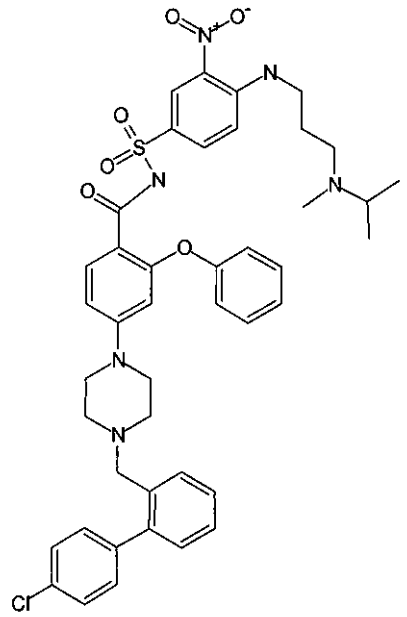
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 92A por 4-fluoro-3-nitrobezenossulfonamida e N^1,N^1-dimetilpropane-1,3-diamina por tetrahidropiran-4-il)metilamina no exemplo 1F



EXEMPLO 92C

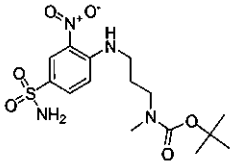
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-{[4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-2- fenoxibenzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 92B pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 7.77 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 3H), 6.99 (t, 1H), 6.82 – 6.68 (m, 5H), 6.32 (d, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.28 (q, 2H), 3.09 (t, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.35 (t, 4H), 1.79 (m, 2H).



EXEMPLO 93

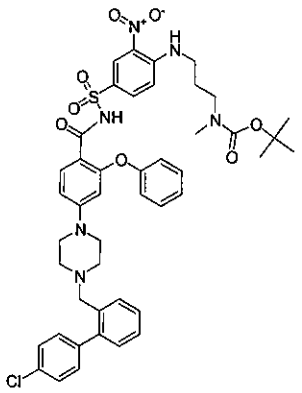
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-{[4-({3-[isopropil(metil)amino]propil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 93A

Carbamato de metil(3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)propil) terc-butila

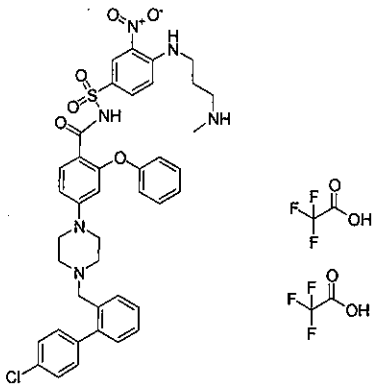
O composto de título foi preparado substituindo carbamato de 3-aminopropil(metil) terc-butila por 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina no exemplo 68F.



EXEMPLO 93B

Carbamato de 3-(4-(N-(4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)propil(metil) terc-butila

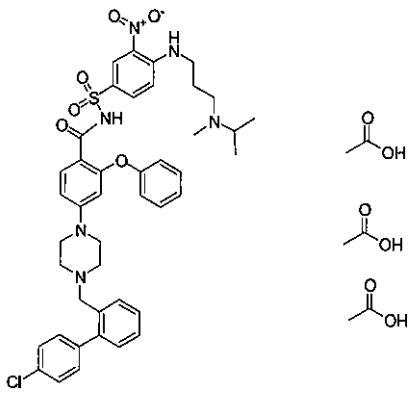
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 93A pelo exemplo 1F no exemplo 1G.



EXEMPLO 93C

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

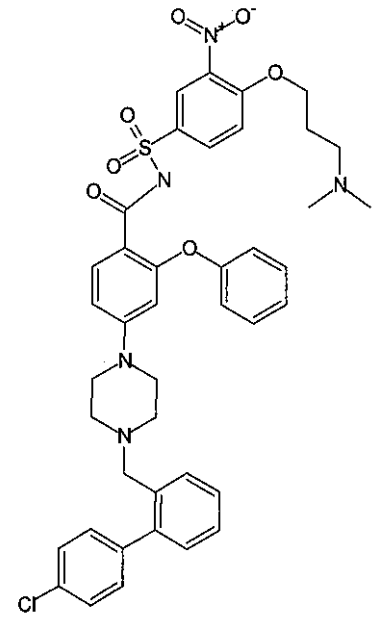
O exemplo 93B (112 mg) e trietilsilano (0.082 mL) foram adicionado a diclorometano (2 mL). Ácido trifluoroacético (0.198 mL) foi adicionado, a solução agitada à temperatura ambiente por uma hora, e o solvente removido sob vácuo.



EXEMPLO 93D

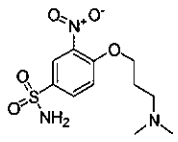
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-{[4-({3-[isopropil(metil)amino]propil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2- fenoxibenzamida

O exemplo 93C (128 mg), acetona (0.014 mL), e resina de cianoboridrato de sódio (2.15 mmol/g, 66 mg) foram adicionados a tetrahidrofurano (0.9 mL) e ácido acético (0.3 mL), e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. Mais acetona (0.014 mL), e resina de cianoboridrato de sódio (66 mg) foram adicionados e a solução foi agitada por 24 horas. A solução foi purificada por cromatografia de coluna flash em sílica gel com 1% de ácido acético e 10% de metanol em diclorometano. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.93 (broad s, 3H), 8.53 (broad s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.09 (t, 4H), 3.01 (broad s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.35 (t, 4H), 1.94 (m, 1H), 1.18 – 1.14 (m, 6H).



EXEMPLO 94

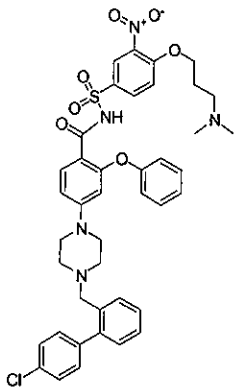
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 94A

4-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-nitrobezenosulfonamida

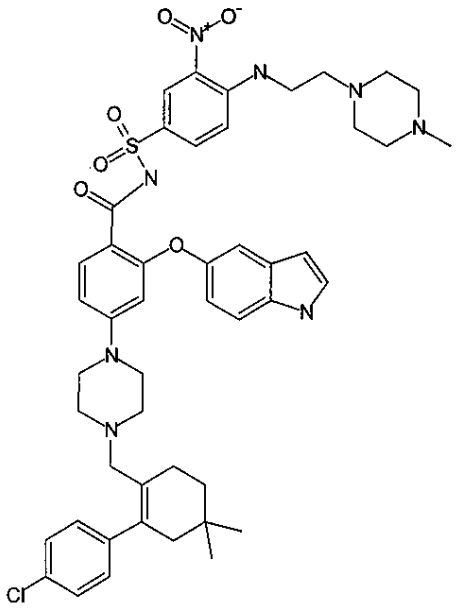
Trifenilfosfina (1.398 g) foi adicionada a tetrahidrofurano (20 mL) e resfriada a 0°C. Dietilazodicarboxilato (solução de 40%, 2.428 mL) foi adicionada e a solução foi agitada a 0°C por 15 minutos. 4-Hidroxi-3-nitrobezenosulfonamida (1.163 g) e 3-(dimetilamine)propan-1-ol (0.567 mL) foram adicionados e a solução foi permitida aquecer à temperatura ambiente e agitar por 16 horas. O solvente foi removido sob vácuo e o material recristalizado usando 20% de metanol (diclorometano). O sólido recristalizado foi lavado com diclorometano, dissolvido em metanol / diclorometano, tratado com trietilamina (0.13 mL, 0.924 mmol), e purificado por cromatografia de coluna flash em sílica gel com 10 a 20% de metanol em diclorometano.



EXEMPLO 94B

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

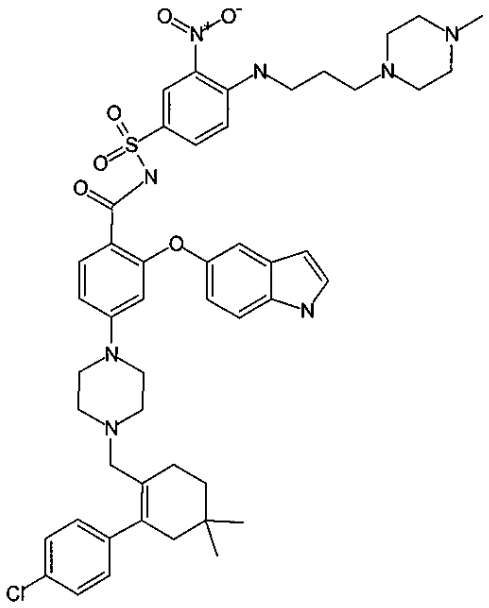
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 94A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 8.06 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.18 (td, 2H), 6.89 (t, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.32 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.08 (t, 4H), 2.75 (s, 6H), 2.36 (t, 4H), 2.11 (m, 2H).



EXEMPLO 95

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 26C pelo exemplo 1E e o exemplo 85A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.10 (s, 1H), 8.67 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 4H), 7.08 – 7.02 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.36 (t, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.42 (q, 2H), 2.99 (t, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.70 – 2.48 (m, 10H), 2.39 (s, 3H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

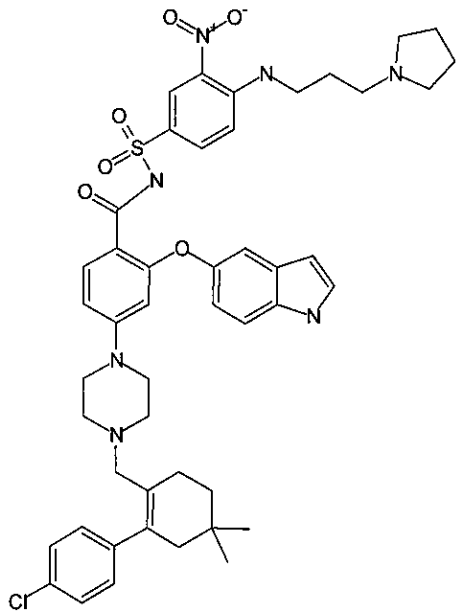


EXEMPLO 96

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-

iloxi)-N-[(4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil] benzamida

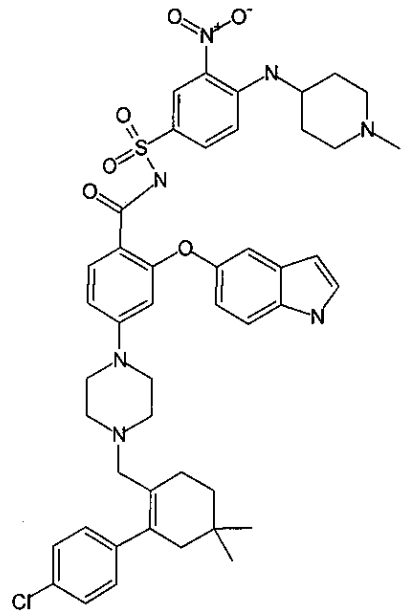
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 26C pelo exemplo 1E e o exemplo 86A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.09 (s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.35 (t, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.40 (q, 2H), 2.98 (t, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.67 (broad s, 4H), 2.55 – 2.40 (m, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).



EXEMPLO 97

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

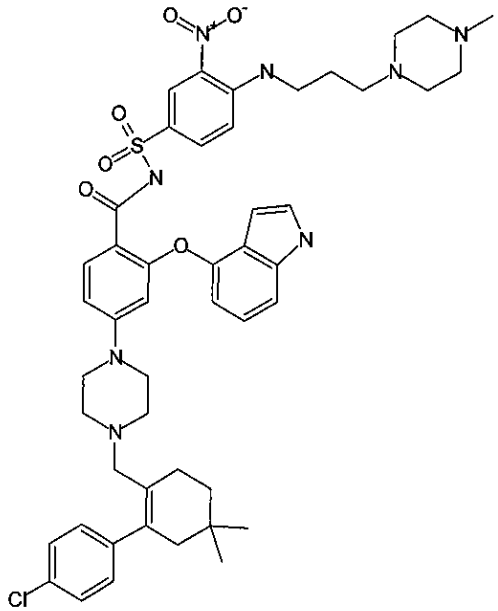
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 26C pelo exemplo 1E e o exemplo 68F pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.06 (s, 1H), 8.58 (t, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 4H), 7.06 – 7.01 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.35 (t, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.44 (q, 2H), 2.97 (broad s, 10H), 2.71 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 6H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).



EXEMPLO 98

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 26C pelo exemplo 1E e o exemplo 21A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.08 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 4H), 7.06 - 7.00 (m, 4H), 6.79 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.35 (t, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 6H), 2.71 (s, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.16 (m, 6H), 2.01 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

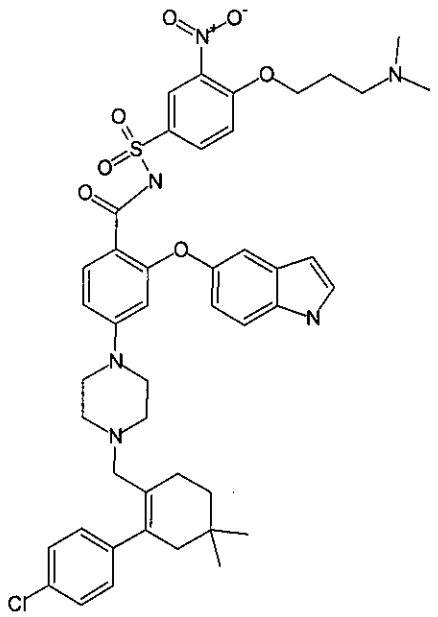


EXEMPLO 99

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-

iloxi)-N-[(4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil] benzamida

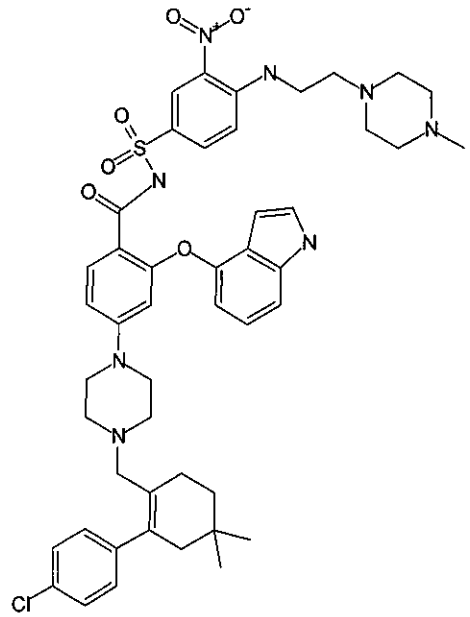
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 55B pelo exemplo 1E e o exemplo 86A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.16 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.23 (m, 2H), 3.41 (q, 2H), 2.98 (t, 4H), 2.71 (broad s, 6H), 2.52 – 2.42 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).



EXEMPLO 100

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

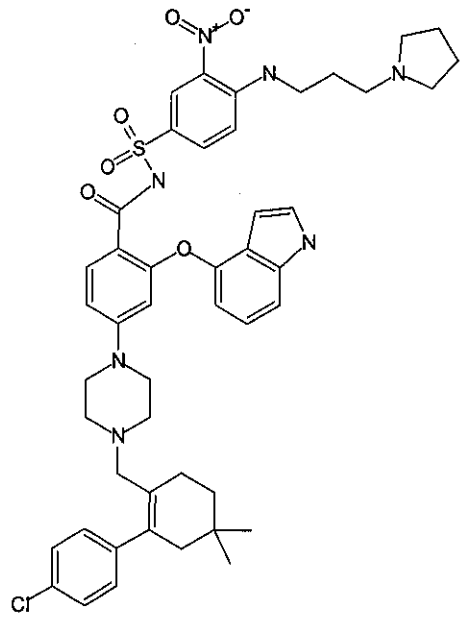
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 26C pelo exemplo 1E e o exemplo 94A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.03 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 4H), 7.19 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.33 (t, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.96 (t, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.22 – 2.02 (m, 8H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).



EXEMPLO 101

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 55B pelo exemplo 1E e o exemplo 85A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.18 (s, 1H), 8.64 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.73 (dd, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.23 (m, 2H), 3.43 (q, 2H), 2.99 (t, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.65 (m, 6H), 2.56 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).

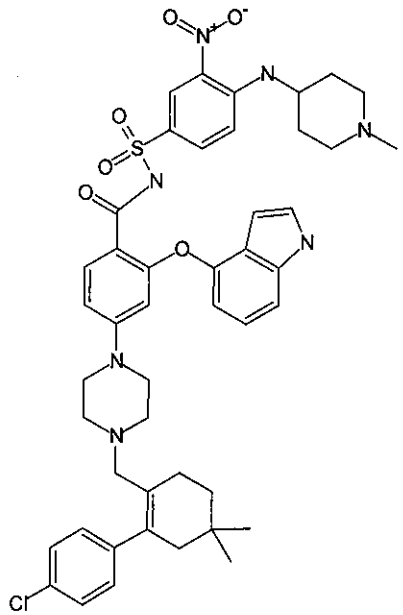


EXEMPLO 102

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-

iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

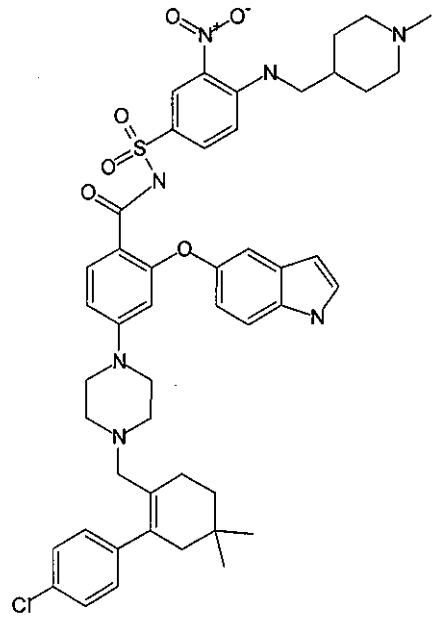
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 55B pelo exemplo 1E e o exemplo 68F pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.14 (s, 1H), 8.54 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 6.62 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.23 (t, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.44 (q, 2H), 3.10 - 2.91 (m, 10H), 2.71 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.92 – 1.79 (m, 6H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).



EXEMPLO 103

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

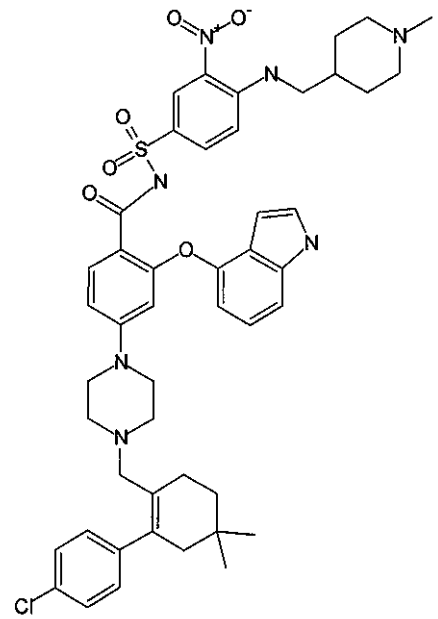
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 55B pelo exemplo 1E e o exemplo 21A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.14 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.22 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.08 - 2.93 (m, 6H), 2.71 (s, 2H), 2.70 – 2.56 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.16 (m, 6H), 2.02 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).



EXEMPLO 104

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

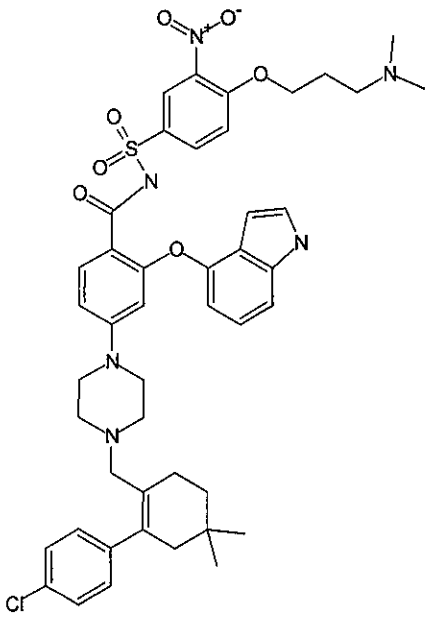
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 26C pelo exemplo 1E e o exemplo 88A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 10.99 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.32 (t, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.30 (t, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 2H), 2.93 (t, 4H), 2.83 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.68 – 2.50 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.24 – 2.10 (m, 6H), 1.95 (broad s, 2H), 1.68 (d, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 1.32 – 1.17 (m, 2H), 0.92 (s, 6H).



EXEMPLO 105

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

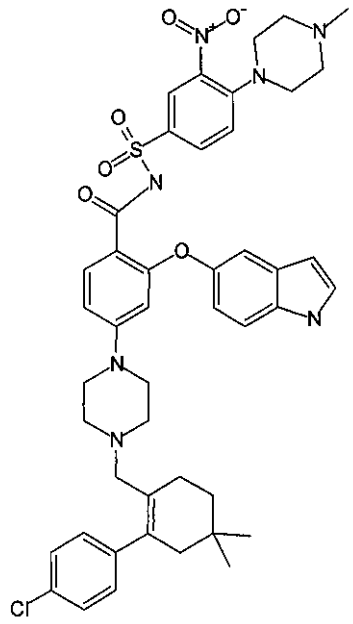
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 55B pelo exemplo 1E e o exemplo 88A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 3H), 6.98 – 6.90 (m, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.23 (t, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.95 (t, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.62 – 2.49 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 3H), 1.42 – 1.31 (m, 4H), 0.92 (s, 6H).



EXEMPLO 106

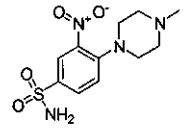
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 55B pelo exemplo 1E e o exemplo 94A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.10 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.10 – 7.01 (m, 3H), 6.91 (t, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.23 (t, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.95 (t, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.17 (m, 6H), 2.07 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).



EXEMPLO 107

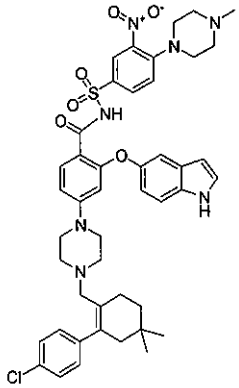
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-nitrofenil]sulfonil} benzamida



EXEMPLO 107A

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

O composto de título foi preparado substituindo 1-metilpiperazina por 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina no exemplo 68F.

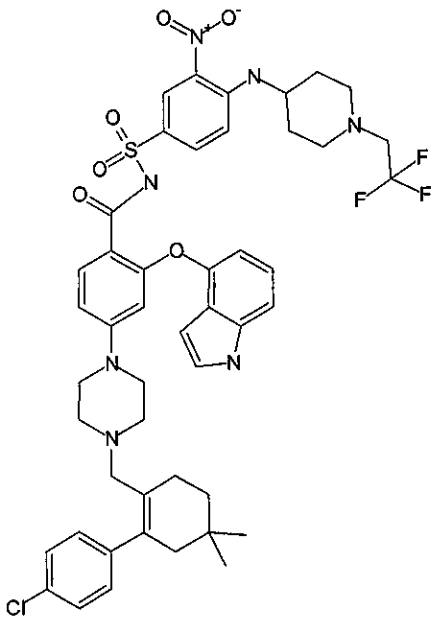


EXEMPLO 107B

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

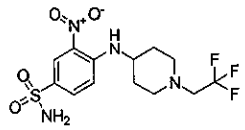
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 26C pelo exemplo 1E e o exemplo 107A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.21 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.22 (d,

1H), 7.16 (d, 1H), 7.07 – 7.02 (m, 2H), 6.96 (t, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.25 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 3.01 (t, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.66 (broad s, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).



EXEMPLO 108

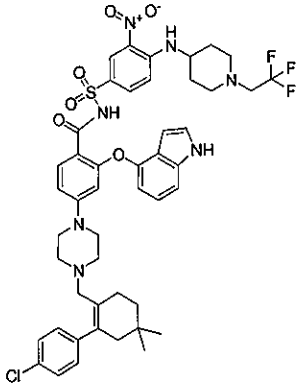
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil] benzamida



EXEMPLO 108A

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

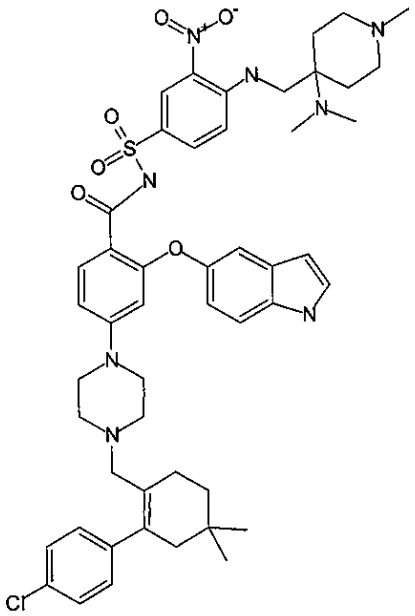
4-cloro-3-nitrobezenossulfonamida (1.300 g), cloridrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-amina (1.201 g), e trietilamina (2.30 mL) foram adicionados a 1,4-dioxano (50 mL) e água (5 mL) e aquecidos a 90°C por 16 horas. A solução foi concentrada sob vácuo e purificada por cromatografia de coluna flash em sílica gel com acetato de etila aumentando para 5% de metanol em acetato de etila.



EXEMPLO 108B

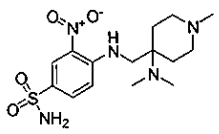
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil] benzamida

Este exemplo foi preparado substituindo o exemplo 55B pelo exemplo 1E e o exemplo 108A por exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.24 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.24 (t, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.23(q, 2H), 3.06 (broad s, 4H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.78 – 2.71 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.25 – 2.11 (m, 6H), 1.98 – 1.85 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H).



EXEMPLO 109

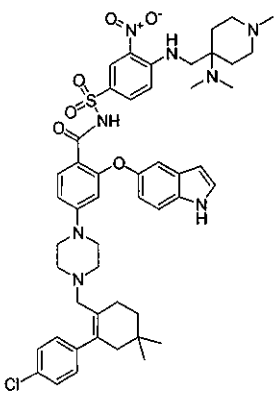
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(dimetilamino)-1-metilpiperidin-4-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi) benzamida



EXEMPLO 109A

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

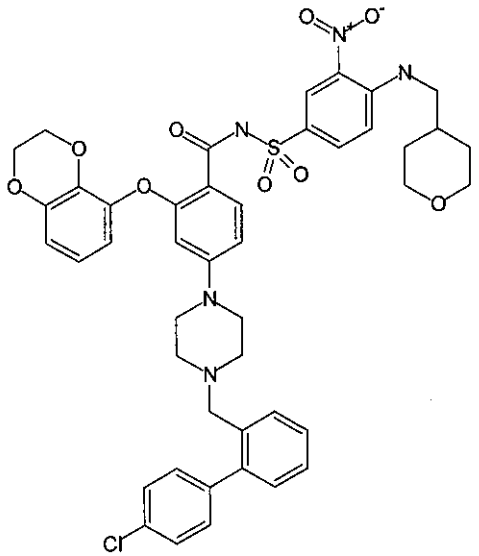
O composto de título foi preparado substituindo 4-(aminometil)-N,N,1-trimetilpiperidin-4-amina por cloridrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-amina no exemplo 108A.



EXEMPLO 109B

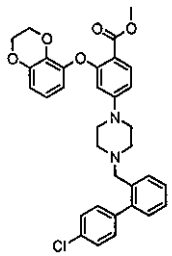
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(dimetilamino)-1-metilpiperidin-4-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 26C pelo exemplo 1E e o exemplo 109A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.06 (s, 1H), 8.56 (broad s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 4H), 7.08 – 7.02 (m, 4H), 6.77 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.34 (t, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.50 (d, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.96 (t, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.16 (m, 6H), 1.98 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H).



EXEMPLO 110

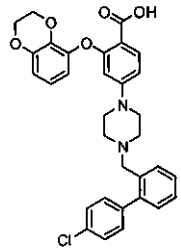
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 110A

Benzoato de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-iloxi) metila

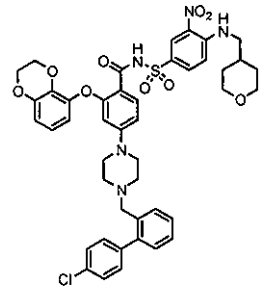
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 34A pelo exemplo 18E e 2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-ol por fenol no exemplo 18F.



EXEMPLO 110B

Ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-iloxi) benzóico

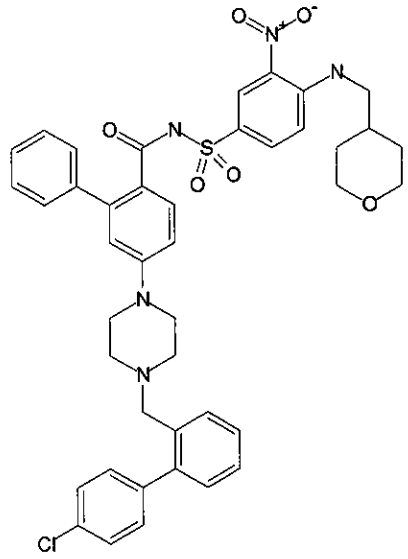
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 110A pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 110C

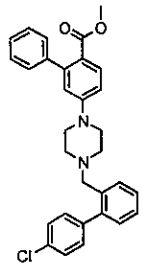
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 110B pelo exemplo 1E no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) ppm 11.40 (s, 1 H), 8.65 (t, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 7.83 (dd, 1 H), 7.46 (m, 6 H), 7.36 (m, 2 H), 7.23 (m, 2 H), 6.77 (d, 1 H), 6.70 (dd, 1 H), 6.42 (m, 2 H), 6.27 (d, 1 H), 4.20 (s, 4 H), 3.85 (dd, 2 H), 3.37 (m, 4 H), 3.25 (m, 2 H), 3.13 (m, 4 H), 2.35 (m, 4 H), 1.90 (m, 1 H), 1.62 (dd, 2 H), 1.27 (m, 2 H).



EXEMPLO 111

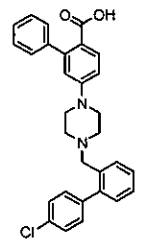
5-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-1,1'-bifenil-2- carboxamida



EXEMPLO 111A

Carboxilato de 5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)bifenil-2- metila

O exemplo 34A (100 mg, 0.2 mmol) em tetrahidrofurano (1.5 mL) foi tratado com ácido fenilborônico (36.6 mg, 0.3 mmol), tris(dibenzilidenoacetone)dipalladium(0) (9.2 mg, 0.01 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfônio (5.8 mg, 0.02 mmol) e fluoreto de césio (91 mg, 0.6 mmol), lavada com nitrogênio e agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada. O concentrado foi purificado por Cromatografia de coluna em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 3% de metanol em CH_2Cl_2 para dar o produto.

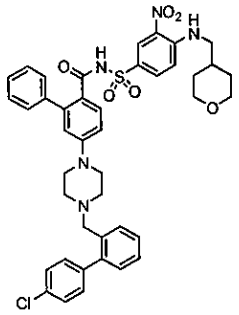


EXEMPLO 111B

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

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 111A pelo exemplo 1D

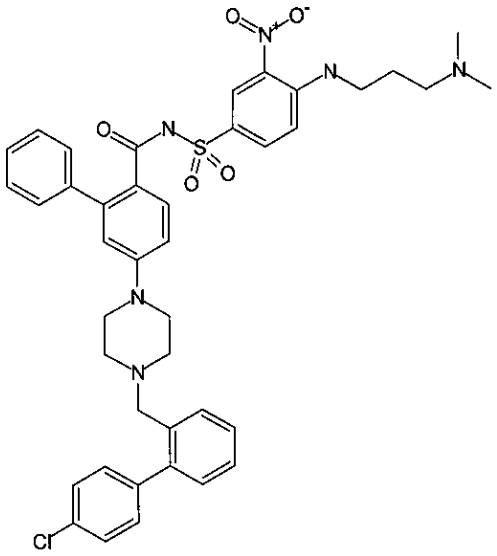
no exemplo 1E.



EXEMPLO 111C

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

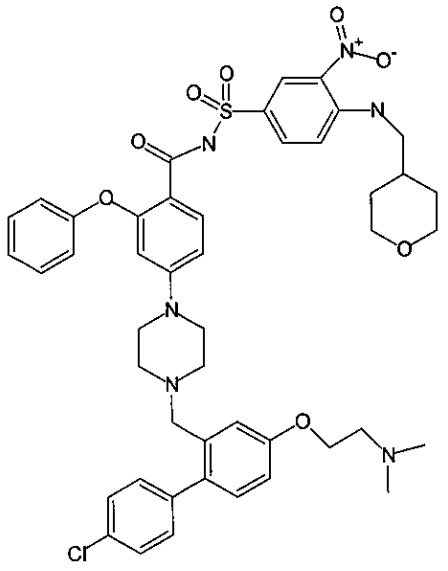
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 111B pelo exemplo 27G no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) ppm 12.09 (s, 1H), 8.72 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.35 (dd, 5H), 7.16 (m, 1H), 7.04 (m, 4H), 6.91 (dd, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.88 (m, 3H), 3.42 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 2.96 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.31 (m, 2H).



EXEMPLO 112

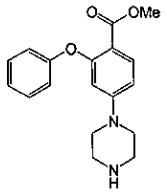
5-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-1,1'-bifenil-2- carboxamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 111B pelo exemplo 27G e o exemplo 154A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) ppm 12.09 (s, 1H), 8.74 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.40 (m, 8H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.07 (m, 4H), 6.91 (dd, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.80 (m, 6H), 1.98 (m, 2H).



EXEMPLO 113

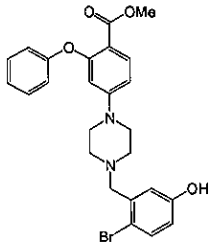
4-[4-({4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 113A

Benzoato de metila 2-fenoxi-4-(piperazin-1-il)

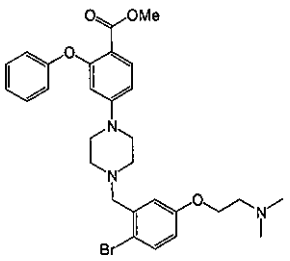
O composto de título foi feito substituindo piperazina pelo exemplo 1B no exemplo 1D.



EXEMPLO 113B

Fenoxibenzoato de 4-(4-(2-bromo-5-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-2- metila

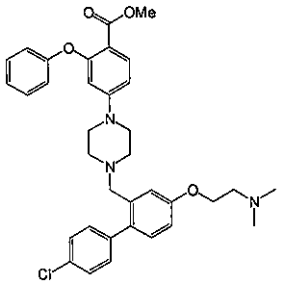
O composto de título foi feito substituindo 2-bromo-5-hidroxibenzaldeído por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e o exemplo EXEMPLO 113A por carboxilato de piperazine-1-terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 113C

Fenoxibenzoato de 4-(4-(2-bromo-5-(2-(dimetilamino)etoxi)benzil)piperazin-1-il)-2-metila

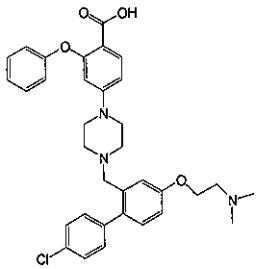
Uma mistura do exemplo 113B (170 mg), sal de cloridrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (80 mg) e carbonato de césio (278 mg) foi suspensa em N,N-dimetilformamida anidro (3 mL). A mistura de reação foi aquecida a 50°C durante a noite. a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, e seca sobre Na_2SO_4 anidro. O solvente foi diluído a vácuo para alcançar um resíduo oleoso que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.



EXEMPLO 113D

Fenoxibenzoato de 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2- metila

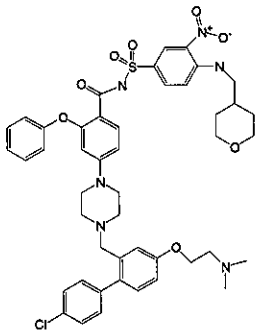
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 113C pelo exemplo 68C e ácido 4-clorofenilborônico por ácido 4-metoxifenilborônico no exemplo 68D.



EXEMPLO 113E

Ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzóico

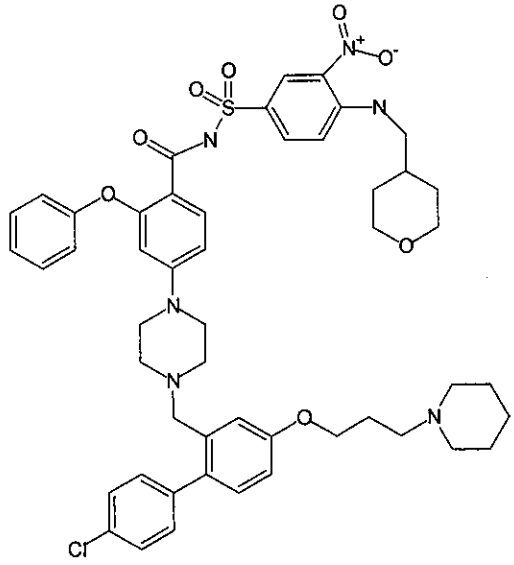
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 113D pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 113F

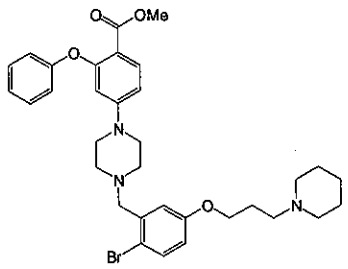
4-[4-({4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 113E pelo exemplo 1E no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.69 (br s, 1H), 9.87 (br s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34-7.23 (m, 6H), 7.14 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.78 (m, 3H), 6.44 (d, 1H), 4.37 (t, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.60-3.41 (m, 10H), 3.34 (t, 4H), 3.28(m, 2H), 2.89 (s, 6H), 1.91 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).



EXEMPLO 114

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

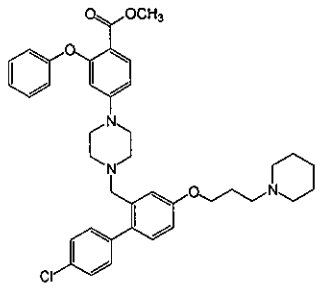


EXEMPLO 114A

Fenoxibenzoato de 4-(4-(2-bromo-5-(3-(piperidin-1-il)propóxi)benzil)piperazin-1-il)-2-

metila

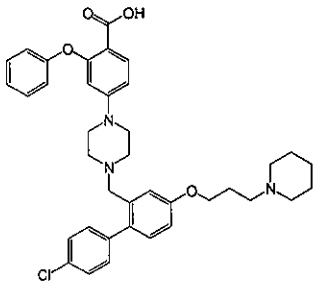
O composto de título foi feito substituindo sal de cloridrato de 1-(3-cloropropil)piperidina por sal de cloridrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina no exemplo 113C.



EXEMPLO 114B

Fenoxibenzoato de 4-(4-((4'-cloro-4-(3-(piperidin-1-il)propóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2- metila

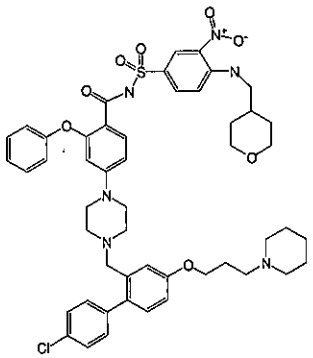
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 114A pelo exemplo 68C e ácido 4-clorofenilborônico por ácido 4-metoxifenilborônico no exemplo 68D.



EXEMPLO 114C

Ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(3-(piperidin-1-il)propóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzóico

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 114B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 114D

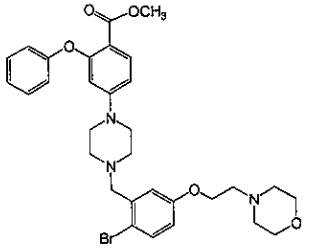
4-(4-{[4'-cloro-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 114C pelo exemplo 1E no

exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.69 (br s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.33-7.21 (m, 6H), 7.15 (d, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.78 (m, 3H), 6.44 (d, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.87 (dd, 2H), 3.60-3.38 (m, 10H), 3.34 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.64 (m, 6H), 1.29 (m, 2H).

EXEMPLO 115

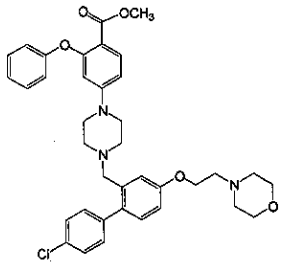
4-(4-{[4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 115A

Fenoxibenzoato de 4-(4-(2-bromo-5-(2-morfolinoetoxi)benzil)piperazin-1-il)-2- metila

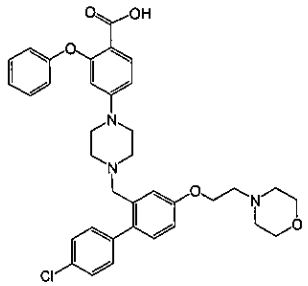
O composto de título foi feito substituindo sal de cloridrato de 4-(2-cloroetil)morfolina por sal de cloridrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina no exemplo 113C.



EXEMPLO 115B

Fenoxibenzoato de metila 4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolinoetóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-

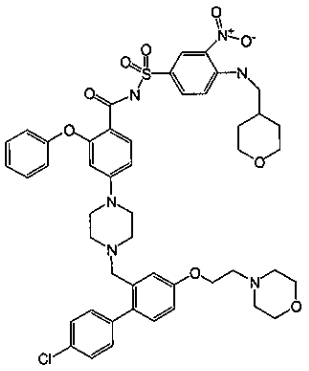
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 115A pelo exemplo 68C e ácido 4-clorofenilborônico por ácido 4-metoxifenilborônico no exemplo 68D.



EXEMPLO 115C

Ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolinoetoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzóico

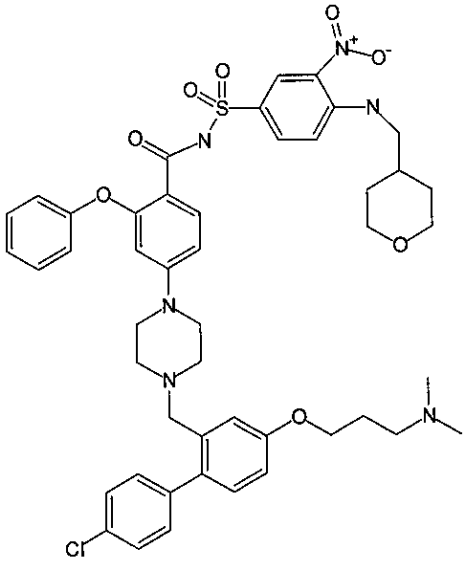
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 115B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 115D

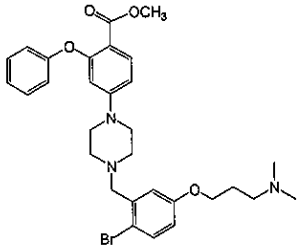
4-(4-{[4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 115C pelo exemplo 1E no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.66 (br s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.31 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.98 (m ,1H), 6.78 (m, 3H), 6.44 (d, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.87 (m, 6H), 3.60-3.38 (m, 12H), 3.36-3.25 (m, 8H), 1.91 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.29 (m, 2H).



EXEMPLO 116

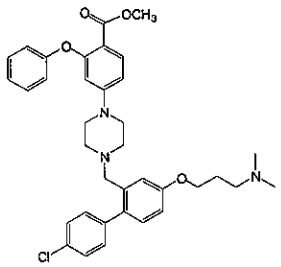
4-[4-({4'-cloro-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 116A

Fenoxibenzoato de 4-(4-(2-bromo-5-(3-(dimetilamino)propoxi)benzil)piperazin-1-il)-2- metila

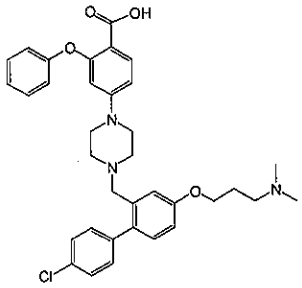
O composto de título foi feito substituindo sal de cloridrato de 3-cloro-N,N-dimetilpropan-1-amina por sal de cloridrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina no exemplo 113C.



EXEMPLO 116B

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

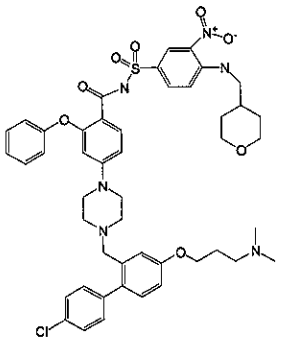
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 116A pelo exemplo 68C e ácido 4-clorofenilborônico por ácido 4-metoxifenilborônico no exemplo 68D.



EXEMPLO 116C

Ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)propoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzóico

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 116B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.

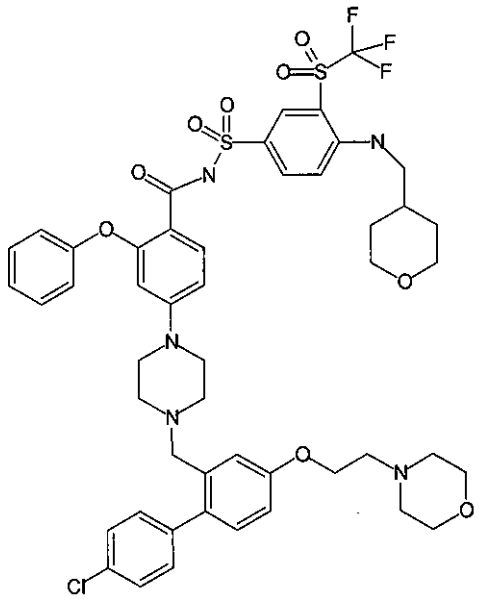


EXEMPLO 116D

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

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 116C pelo exemplo 1E no

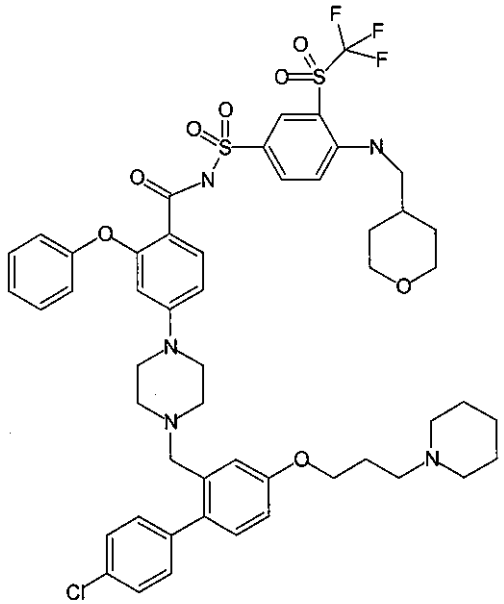
exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.64 (br s, 1H), 9.52 (br s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.23 (m, 4H), 7.14 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.78 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 8H), 3.28 (m, 8H), 2.83 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.29 (m, 2H).



EXEMPLO 117

4-(4-{[4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-fenoxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil) benzamida

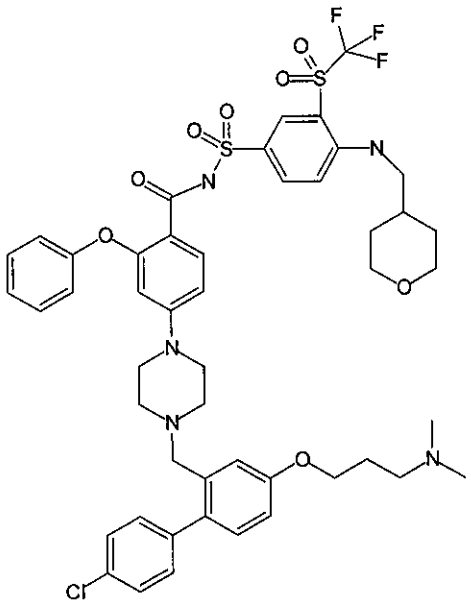
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 115C pelo exemplo 27G e o exemplo 163A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 8.11 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.36-7.26 (m, 7H), 7.10 (m, 3H), 6.84 (d, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 10H), 3.28 (m, 8H), 3.20 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 2H).



EXEMPLO 118

4-(4-{[4'-cloro-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-fenoxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil) benzamida

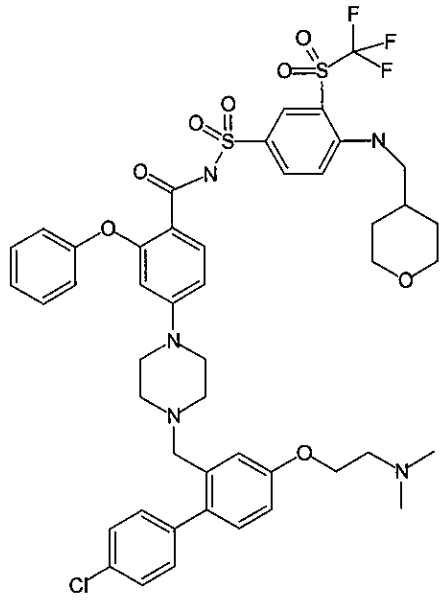
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 114C pelo exemplo 27G e o exemplo 163A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.65 (br s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.36-7.20 (m, 7H), 7.06 (m, 3H), 6.83 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.85 (dd, 2H), 3.40-3.05 (m, 16H), 2.90 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.84 (m, 3H), 1.60 (m, 6H), 1.41 (m, 2H), 1.26 (m, 2H).



EXEMPLO 119

4-[4-({4'-cloro-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-fenoxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil) benzamida

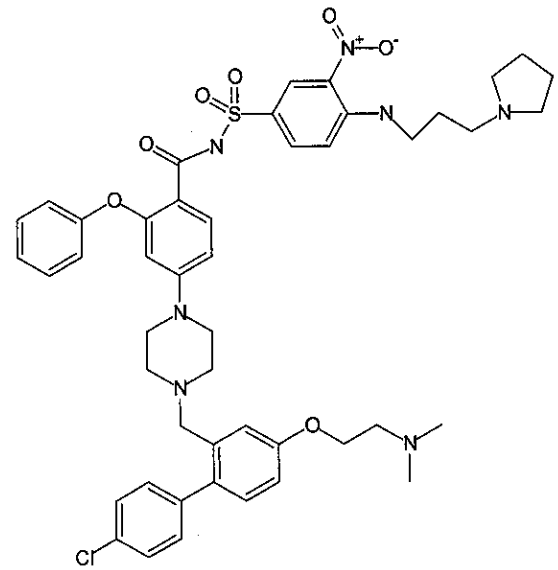
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 116C pelo exemplo 27G e o exemplo 163A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 8.11 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.36-7.26 (m, 7H), 7.06 (m, 3H), 6.84 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.84 (dd, 2H), 3.50-3.24 (m, 14H), 3.10 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 2H).



EXEMPLO 120

4-[4-({4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-fenoxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil) benzamida

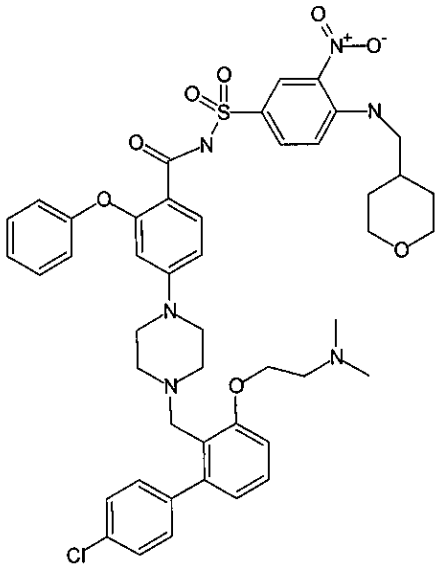
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 113E pelo exemplo 27G e o exemplo 163A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.75 (br s, 1H), 9.90 (br s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.38-7.25 (m, 7H), 7.11 (d, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.37 (t, 2H), 3.85 (m, 6H), 3.55 (m, 2H), 3.29 (m, 8H), 3.10 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 1.86 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.24 (m, 2H).



EXEMPLO 121

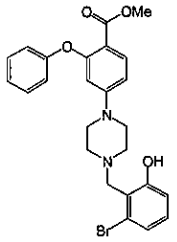
4-[4-({4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 113E pelo exemplo 27G e o exemplo 68F pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.70 (br s, 1H), 9.95 (br s, 1H), 9.73 (br s, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.70 (m, 6H), 3.54 (m, 8H), 3.21 (m, 4H), 3.19 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 1.97 (m, 4H), 1.85 (m, 2H).



EXEMPLO 122

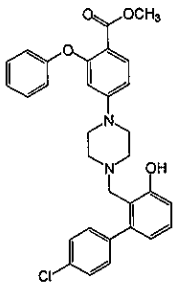
4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 122A

Fenoxibenzoato de 4-(4-(2-bromo-6-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-2- metila

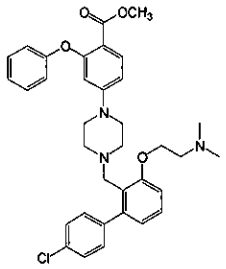
O composto de título foi feito substituindo 2-bromo-6-hidroxibenzaldeído por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e o exemplo 113A por carboxilato de piperazine-1-terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 122B

Fenoxibenzoato de 4-(4-((4'-cloro-3-hidroxibifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2- metila

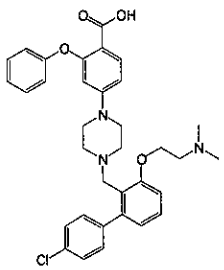
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 122A pelo exemplo 68C e ácido 4-clorofenilborônico por ácido 4-metoxifenilborônico no exemplo 68D.



EXEMPLO 122C

Fenoxibenzoato de 4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2- metila

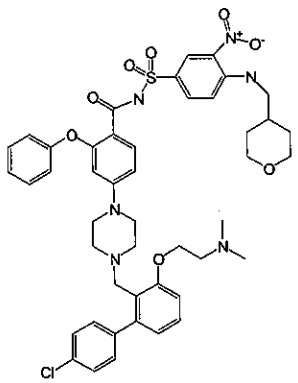
O exemplo 122B (100 mg) e sal de cloridrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (30 mg) foram dissolvidos em solvente misturado de diclorometano (1.5 mL) e 50% de solução de hidróxido de sódio aquoso (0.5 mL), seguido por adição de iodeto de tetrabutilamônio (15 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi dissolvida com acetato de etila, e lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. A purificação da coluna flash foi desempenhada com 0 a 5% de metanol/diclorometano para alcançar o produto.



EXEMPLO 122D

Ácido 4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2- fenoxibenzóico

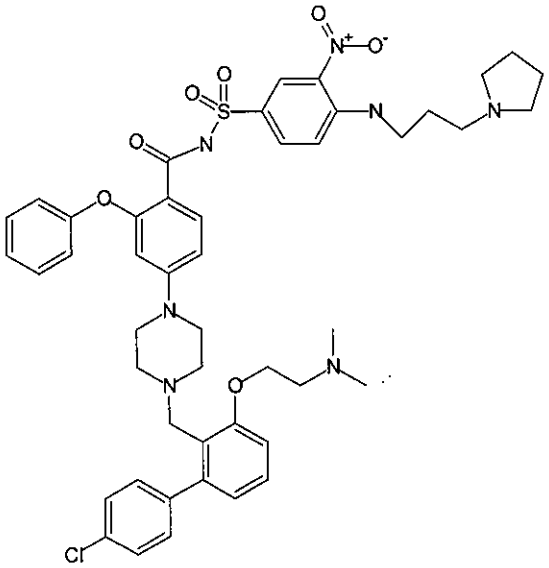
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 122C pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 122E

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

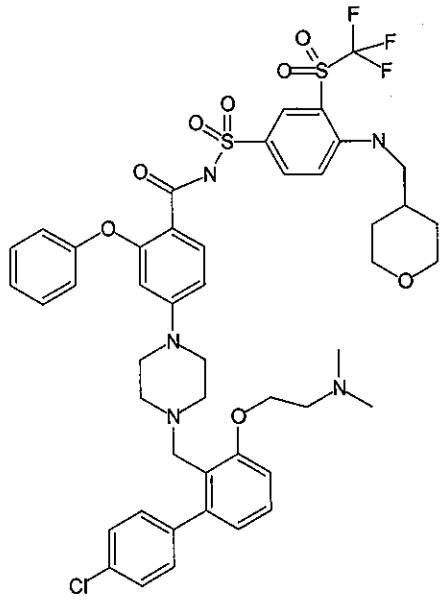
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 122D pelo exemplo 1E no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 10.20 (br s, 1H), 9.46 (br s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.75(dd, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.38 (m, 3H), 7.23 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.35-3.15 (m, 12H), 2.90 (s, 6H), 1.90 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.27 (m, 2H).



EXEMPLO 123

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

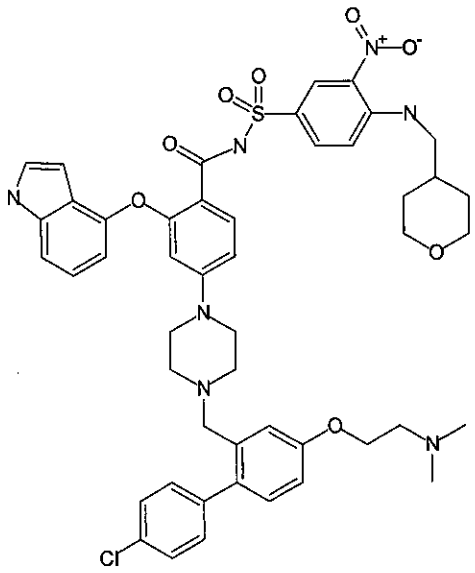
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 122C pelo exemplo 1E e o exemplo 68F pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 10.01 (br s, 1H), 9.63 (br s, 1H), 9.32 (br s, 1H), 8.69(t, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.43 (m, 4H), 3.56-3.51 (m, 8H), 3.20 (m, 4H), 3.10 (m, 6H), 2.91 (s, 6H), 1.98 (m, 4H), 1.85 (m, 2H).



EXEMPLO 124

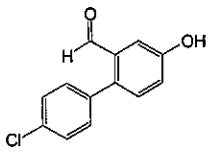
4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-fenoxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 122C pelo exemplo 27G e o exemplo 163A por exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.71 (br s, 1H), 9.89 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.11(d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.28 (m, 8H), 3.06 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 1.84 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 2H).



EXEMPLO 125

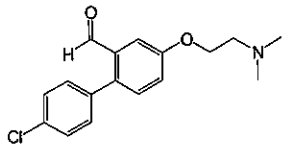
4-[4-({4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 125A

4'-cloro-4-hidroxibifenil-2-carbaldeído

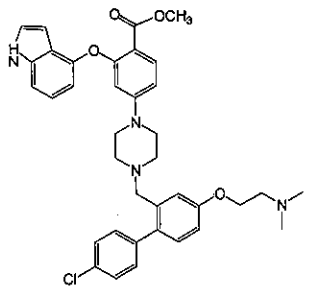
O composto de título foi feito substituindo 2-bromo-5-hidroxibenzaldeído pelo exemplo 68C e ácido 4-clorofenilborônico por ácido 4-metoxifenilborônico no exemplo 68D.



EXEMPLO 125B

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

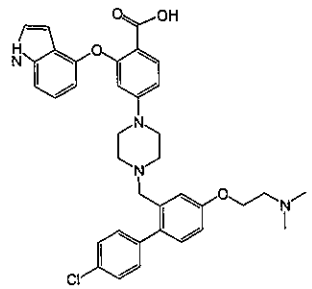
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 125A pelo exemplo 122B no exemplo 122C.



EXEMPLO 125C

Benzoato de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) metila

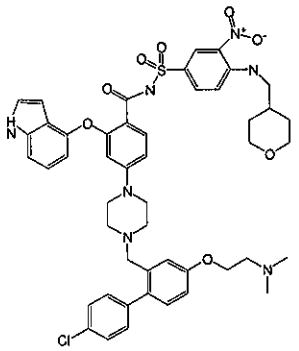
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 125B por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e o exemplo 68B por carboxilato de piperazine-1-terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 125D

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

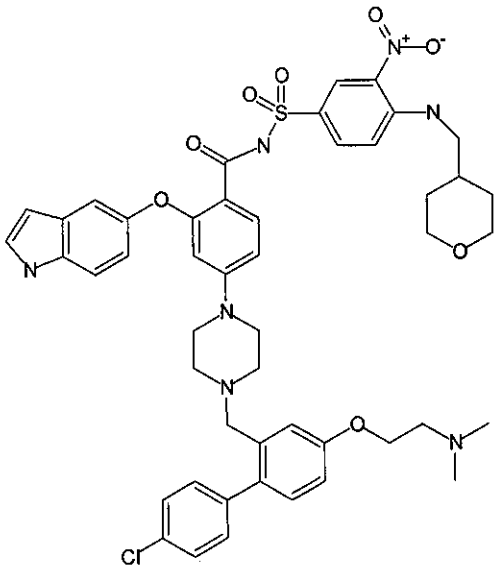
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 125C pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 125E

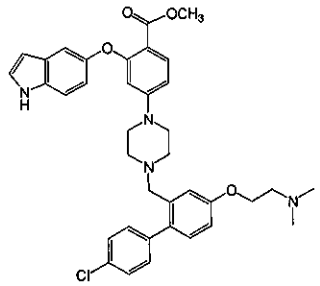
4-[4-({4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 125D pelo exemplo 1E no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.46 (br s, 1H), 11.25 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.48(d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.36 (m, 2H), 6.26 (m, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.85 (m, 6H), 3.54 (m, 4H), 3.31 (m, 6H), 3.06 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 1.88 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).



EXEMPLO 126

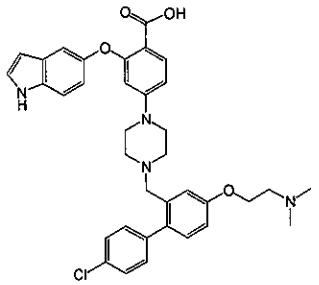
4-[4-({4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 126A

Benzoato de 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) metila

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 125B por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e o exemplo 150A por carboxilato de piperazine-1-terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 126B

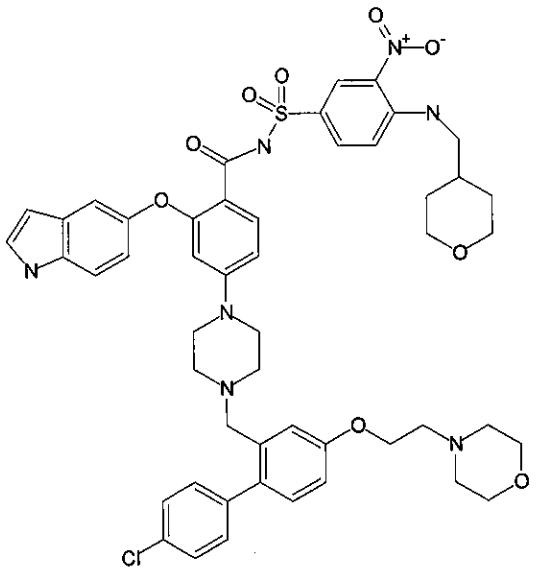
Ácido 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) benzóico

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 126A pelo exemplo 1D no exemplo 1E.

EXEMPLO 126C

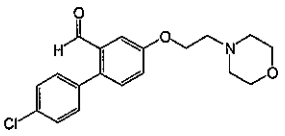
4-[4-({4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 126B pelo exemplo 1E no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.35 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 8.61 (t, 1H) 8.57(d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.09 (m, 3H), 6.84 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.85 (m, 6H), 3.54 (m, 4H), 3.31 (m, 6H), 3.06 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 1.88 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).



EXEMPLO 127

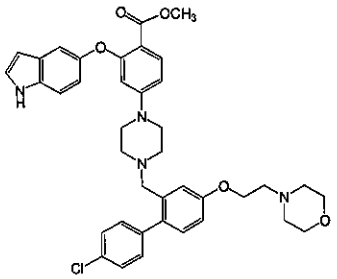
4-(4-{[4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 127A

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

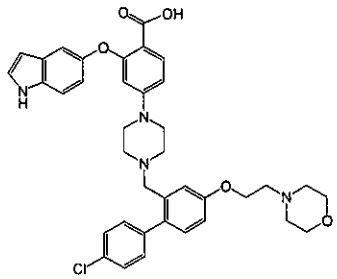
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 125A pelo exemplo 122B e sal de cloridrato de 4-(2-cloroetil)morfolina por sal de cloridrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina do exemplo 122C.



EXEMPLO 127B

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

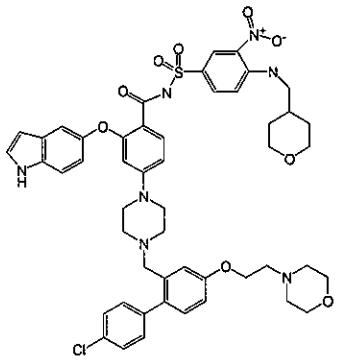
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 127A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e o exemplo 150A por carboxilato de piperazine-1-terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 127C

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

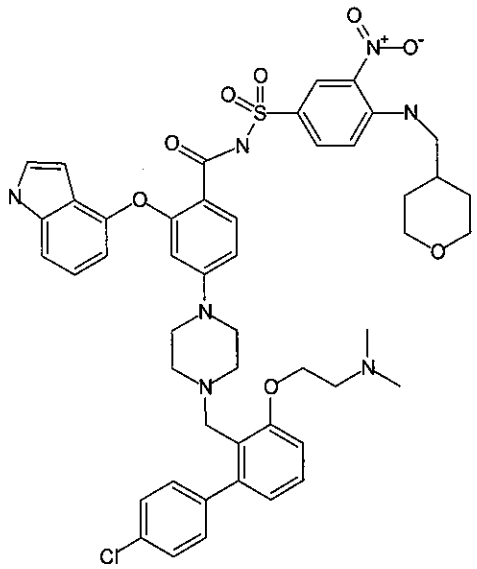
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 127B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 127D

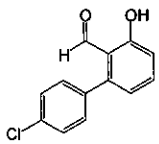
4-(4-{[4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 127C pelo exemplo 1E no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.35 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (m, 4H), 7.09 (m, 3H), 6.84 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.39 (t, 2H), 3.85 (m, 6H), 3.54 (m, 10H), 3.31 (m, 8H), 3.06 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.27 (m, 2H).



EXEMPLO 128

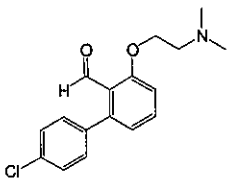
4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 128A

4'-cloro-3-hidroxibifenil-2-carbaldeído

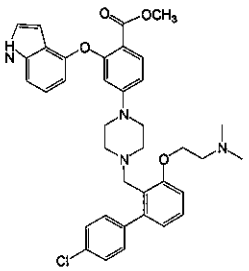
O composto de título foi feito substituindo 2-bromo-6-hidroxibenzaldeído pelo exemplo 68C e ácido 4-clorofenilborônico por ácido 4-metoxifenilborônico no exemplo 68D.



EXEMPLO 128B

4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)bifenil-2-carbaldeído

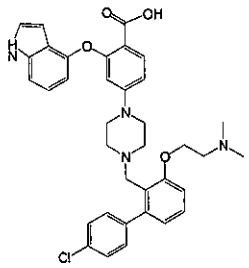
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 128A pelo exemplo 122B no exemplo 122C.



EXEMPLO 128C

Benzoato de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) metila

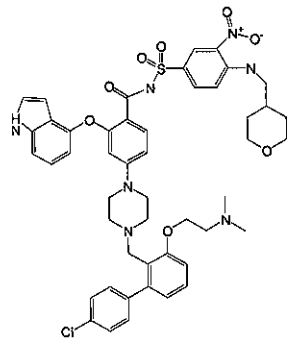
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 128B por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e o exemplo 68B por carboxilato de piperazine-1-terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 128D

Ácido 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) benzóico

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 128C pelo exemplo 1D no exemplo 1E.

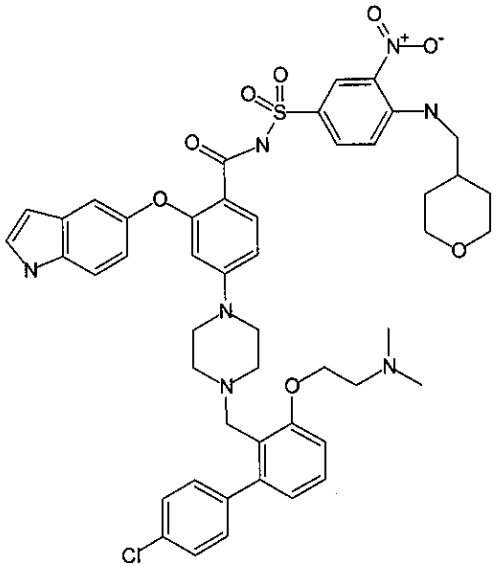


EXEMPLO 128E

4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-

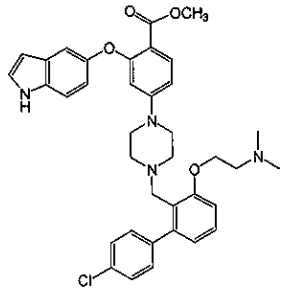
indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 128D pelo exemplo 1E no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.15 (s, 1H), 8.47 (t, 1H) 8.45 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.25 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.54 (m, 10H), 3.40 (m, 6H), 3.30 (s, 6H), 3.02 (m, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.28 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).



EXEMPLO 129

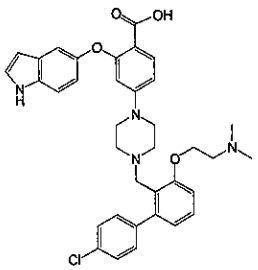
4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 129A

Benzoato de 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) metila

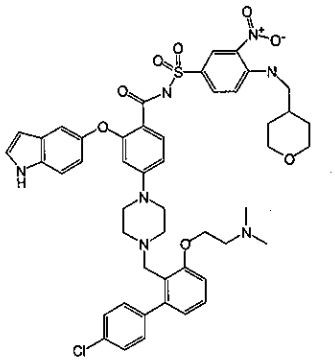
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 128B por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e o exemplo 150A por carboxilato de piperazine-1-terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 129B

Ácido 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) benzóico

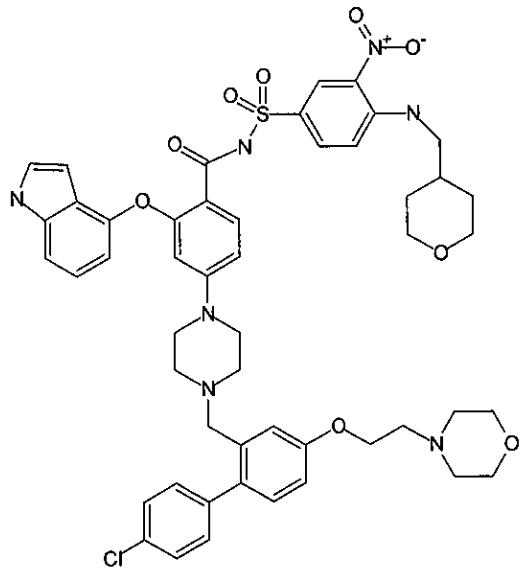
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 129A pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 129C

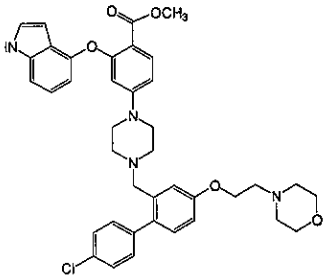
4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 129B pelo exemplo 1E no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.38 (br s, 1H), 11.19 (s, 1H), 10.00(br s, 1H), 8.61 (t, 1H) 8.58 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.39 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.85 (m, 8H), 3.58 (m, 2H), 3.27 (m, 6H), 3.06 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 1.89 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.27 (m, 2H).



EXEMPLO 130

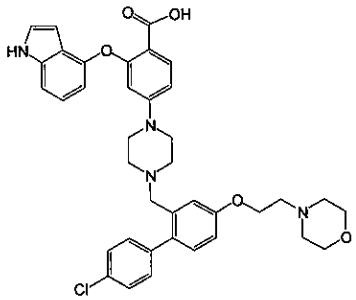
4-(4-{[4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 130A

Benzoato de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolinoetóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) metila

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 127A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e o exemplo 68B por carboxilato de piperazine-1- terc-butila no exemplo 1A.

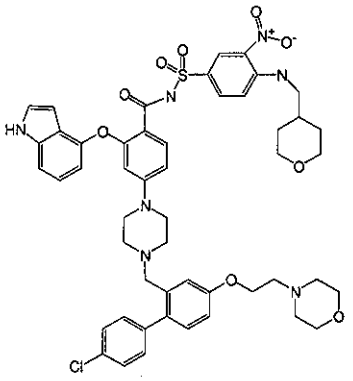


EXEMPLO 130B

Ácido 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolinoetóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) benzóico

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 130A pelo exemplo 1D no

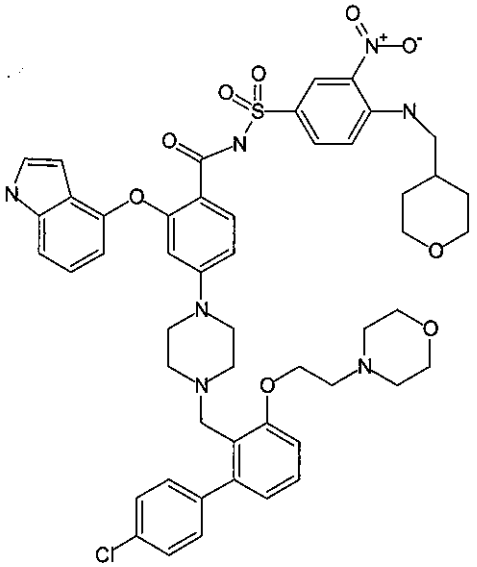
exemplo 1E.



EXEMPLO 130C

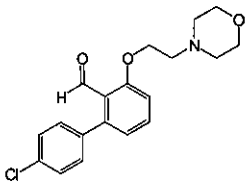
4-(4-{[4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 130B pelo exemplo 1E no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.47(br s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.59 (t, 1H) 8.47 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.27 (m, 6H), 7.13 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 4.39 (t, 2H), 3.85 (m, 6H), 3.54 (m, 10H), 3.26 (m, 10H), 1.88 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.27 (m, 2H).



EXEMPLO 131

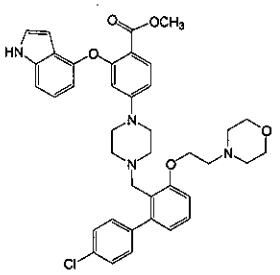
4-(4-{[4'-cloro-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 131A

4'-cloro-3-(2-morfolinoetoxi)bifenil-2-carbaldeído

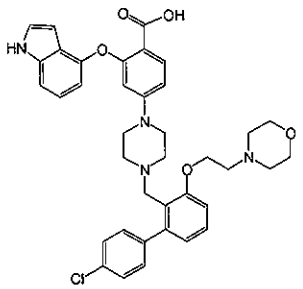
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 128A pelo exemplo 122B e sal de cloridrato de 4-(2-cloroetil)morfolina por sal de cloridrato de 2-cloro-N,N-diemthilethanamina no exemplo 122C.



EXEMPLO 131B

Benzoato de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolinoetóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) metila

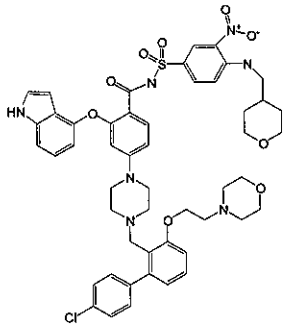
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 131A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e o exemplo 68B por carboxilato de piperazine-1- terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 131C

Ácido 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolinoetóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) benzóico

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 131B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.

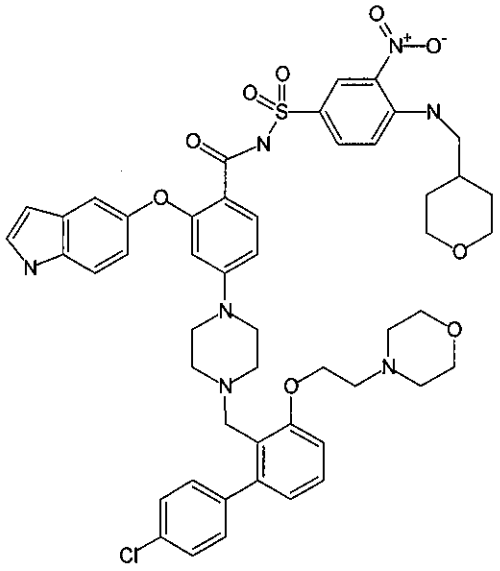


EXEMPLO 131D

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

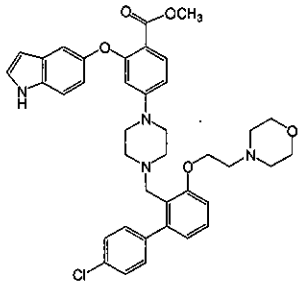
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 131C pelo exemplo 1E no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.49 (br s, 1H), 11.25 (s, 1H),

8.59 (t, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.34 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.24 (m, 1H), 4.43(t, 2H), 3.85 (m, 10H), 3.61 (m, 6H), 3.27 (m, 8H), 3.02 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).



EXEMPLO 132

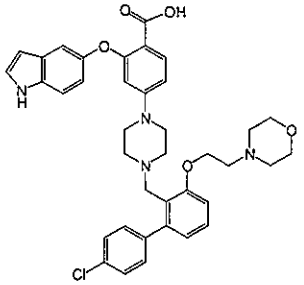
4-(4-{[4'-cloro-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 132A

Benzoato de 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolinoetóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) metila

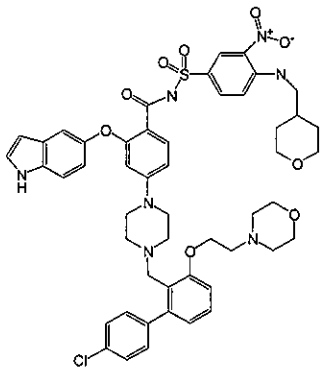
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 131A for 4'-clorobifenil-2-carboxaldehyde e o exemplo 150A for carboxilato de piperazine-1-terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 132B

Ácido 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolinoetóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il) benzóico

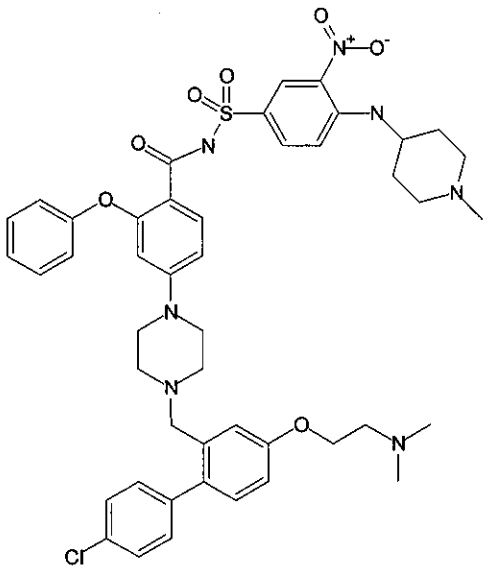
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 132A pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 132C

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

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 132B pelo exemplo 1E no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.34 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.39 (m, 4H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.85 (m, 6H), 3.48 (m, 8H), 3.27 (m, 10H), 3.06 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.27(m, 2H).

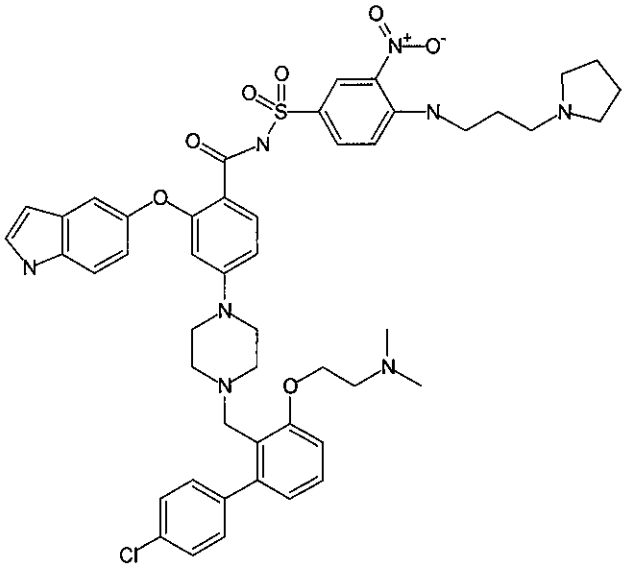


.EXEMPLO 133

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

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 113D pelo exemplo 27G e o

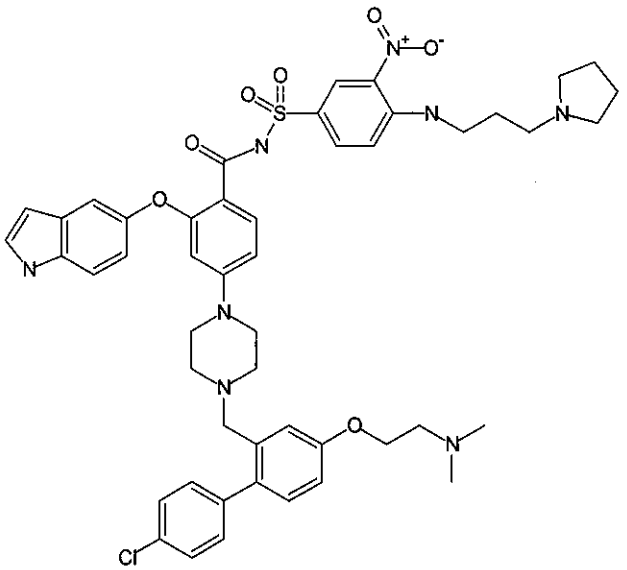
exemplo 21A por exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 8.34 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.14 (m, 3H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.84 (m, 3H), 6.30 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.07 (m, 6H), 2.95 (m, 4H), 2.56 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).



EXEMPLO 134

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

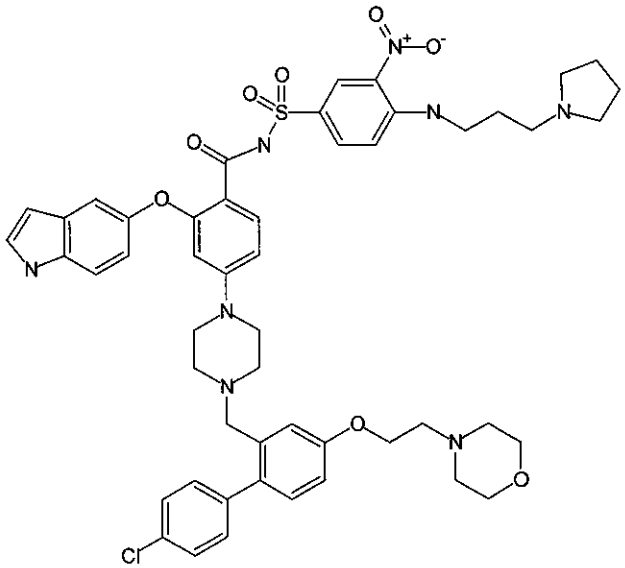
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 129B pelo exemplo 27G e o exemplo 68F por exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.34 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.41 (m, 6H), 7.15 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.50 (m, 12H), 3.17 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 2.88 (s, 6H), 1.95 (m, 4H), 1.85 (m, 2H).



EXEMPLO 135

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

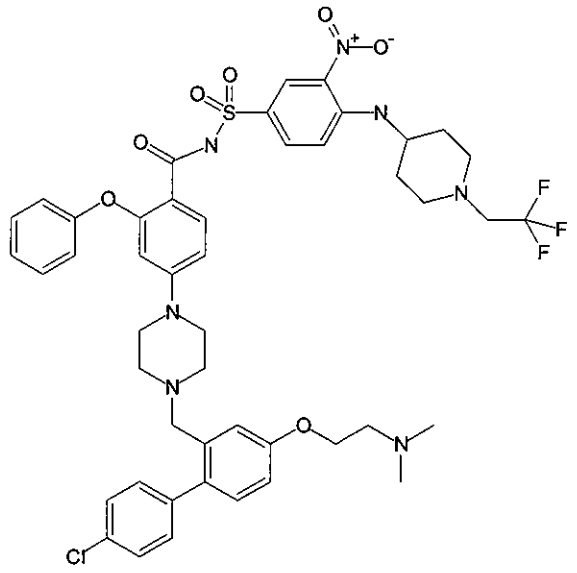
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 126B pelo exemplo 27G e o exemplo 68F pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.29 (br s, 1H), 11.16 (s, 1H), 9.56 (br s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.32 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.12 (m, 3H), 6.84 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.33 (t, 2H), 3.50 (m, 12H), 3.17 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 2.86 (s, 6H), 1.95 (m, 4H), 1.85 (m, 2H).



EXEMPLO 136

4-(4-{[4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

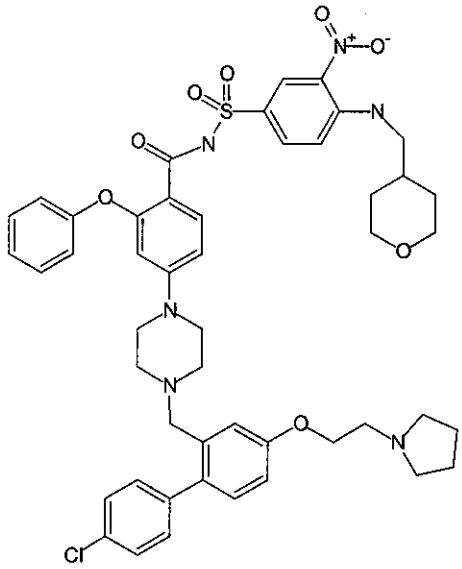
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 127C por exemplo 27G e o exemplo 68F por exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.29 (br s, 1H), 11.16 (s, 1H), 9.54 (br s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.31(d, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 6.84 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.36 (t, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.50 (m, 8H), 3.17 (m, 10H), 2.98 (m, 4H), 1.95 (m, 6H), 1.85 (m, 2H).



EXEMPLO 137

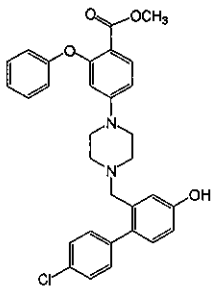
4-[4-({4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-N-[(3-nitro-4-{[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]-2- fenoxibenzamida

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 113E pelo exemplo 27G e o exemplo 108A pelo exemplo 1F no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.71 (br s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 8.46(d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 7.21(m, 3H), 7.10 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.77 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 4.36 (t, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.23 (m, 6H), 2.95 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 2.60 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).



EXEMPLO 138

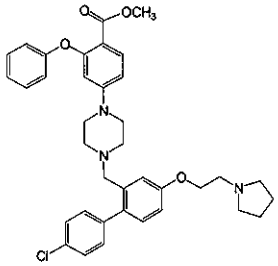
4-(4-{[4'-cloro-4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 138A

Fenoxibenzoato de 4-(4-((4'-cloro-4-hidroxibifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2- metila

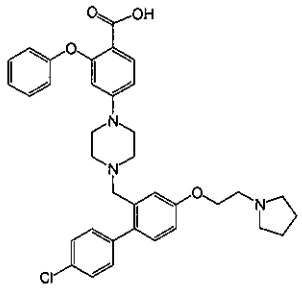
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 113B pelo exemplo 68C e ácido 4-clorofenilborônico por ácido 4-metoxifenilborônico no exemplo 68D.



EXEMPLO 138B

Fenoxibenzoato de 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2- metila

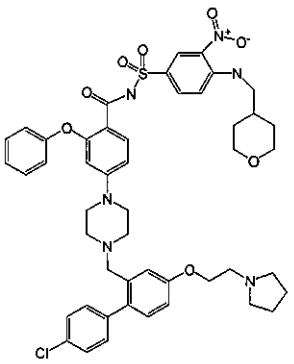
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 138A pelo exemplo 113B e sal de HCl 1-(2-cloroetil)pirrolidina por sal de cloridrato de 2-cloro-N,N-dimetilethanamina no exemplo 113C.



EXEMPLO 138C

Ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2- fenoxibenzóico

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 138B pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



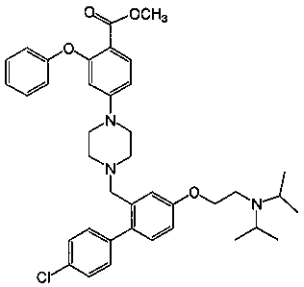
EXEMPLO 138D

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

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 138C pelo exemplo 1E no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.64 (br s, 1H), 9.98 (br s, 1H), 8.62(d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.75(dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.26 (m, 6H), 7.14 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.36 (t, 2H), 3.86 (dd, 2H), 3.62 (m, 8H), 3.28 (m, 8H), 3.10 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.90(m, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.29 (m, 2H).

EXEMPLO 139

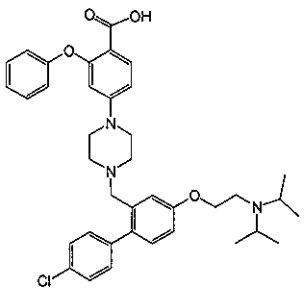
4-[4-({4'-cloro-4-[2-(diisopropilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 139A

Fenoxibenzoato de 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(diisopropilamino)etóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2- metila

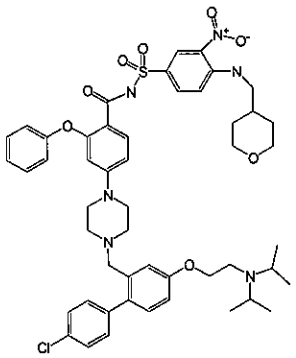
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 138A por exemplo 113B e 2-diisopropilaminoetila chloride hidrochloride salt for 2-cloro-N,N-dimetilethanamine hidrochloride salt no exemplo 113C.



EXEMPLO 139B

Ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(diisopropilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzóico

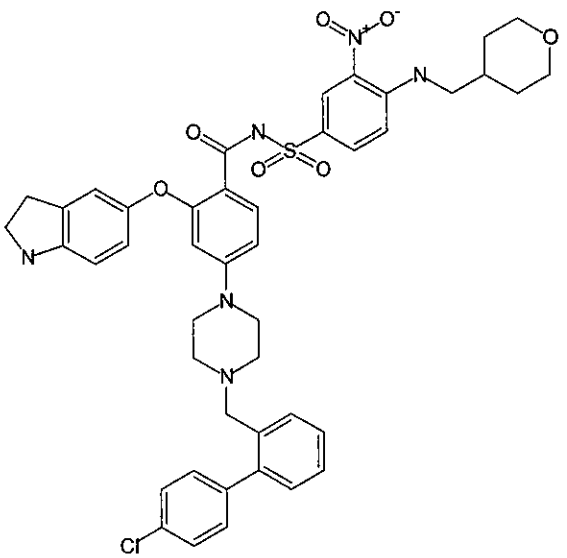
O composto de título foi feito substituindo o exemplo 139A pelo exemplo 1D no exemplo 1E.



EXEMPLO 139C

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

O composto de título foi feito substituindo o exemplo 139B pelo exemplo 1E no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11.65 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.31 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.79 (m, 3H), 6.44 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 3.86 (dd, 2H), 3.62 (m, 10H), 3.28 (m, 6H), 1.91(m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.32(m, 14H).

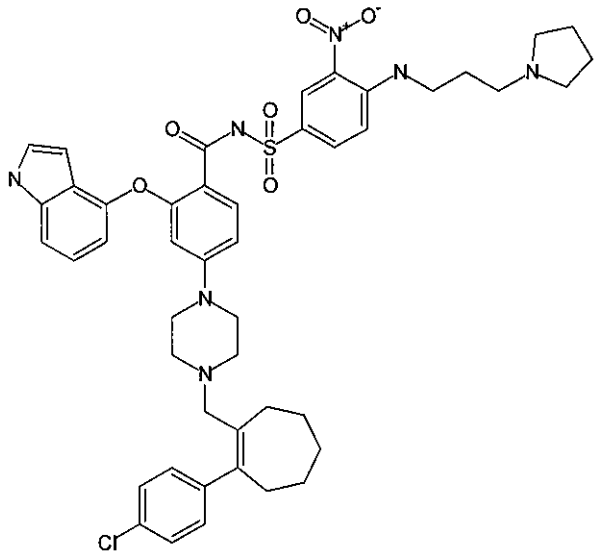


EXEMPLO 140

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

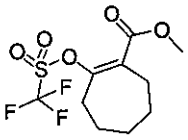
Uma suspensão do exemplo 40D (22.57 mg) e cianoboridrato de sódio (25 mg) em ácido acético (5 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O produto foi dividido em diclorometano e água. A camada orgânica foi separada, seca sobre Na_2SO_4, e concen-

trada. O produto bruto foi purificado por RP HPLC (C8, 30 - 100 acetonitrila/água/0.1% de ácido trifluoroacético). ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.56 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 - 7.60 (m, 5H), 7.29 - 7.42 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.32 (bs, 2H), 3.85 (dd, 4H), 3.59 (t, 4H), 3.35 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.02 (t, 4H), 1.80 - 1.99 (m, 1H), 1.62 (d, 2H), 1.15 - 1.36 (m, 2H).



EXEMPLO 141

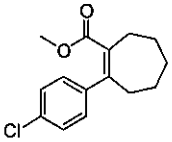
4-(4-{[2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 141A

Enecarboxilato de 2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclohept-1-(Z)-metila

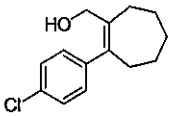
O composto de título foi preparado substituindo 2-oxocicloheptanecarboxilato de metila por 5,5-dimetil-2-metóxicarbonilciclohexanona no exemplo 18A.



EXEMPLO 141B

Enecarboxilato de 2-(4-clorofenil)ciclohept-1-(Z)-metila

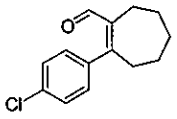
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 141A pelo exemplo 18A no exemplo 18B.



EXEMPLO 141C

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

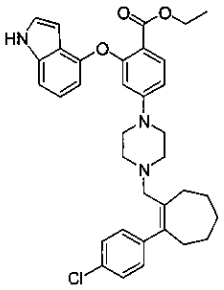
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 141B pelo exemplo 18B no exemplo 18C.



EXEMPLO 141D

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

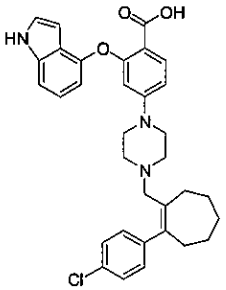
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 141C pelo exemplo 143C no exemplo 143D.



EXEMPLO 141E

Benzoato de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enil)metil)piperazin-1-il) (Z)-etila

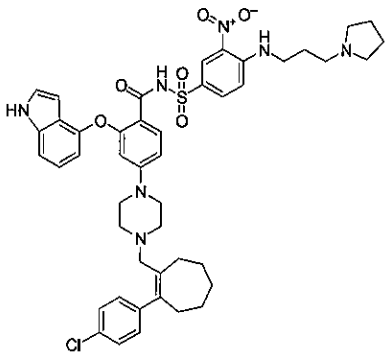
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 141D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e o exemplo 68B por carboxilato de piperazine-1- terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 141F

Ácido (Z)-2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enil)metil)piperazin-1-il) benzóico

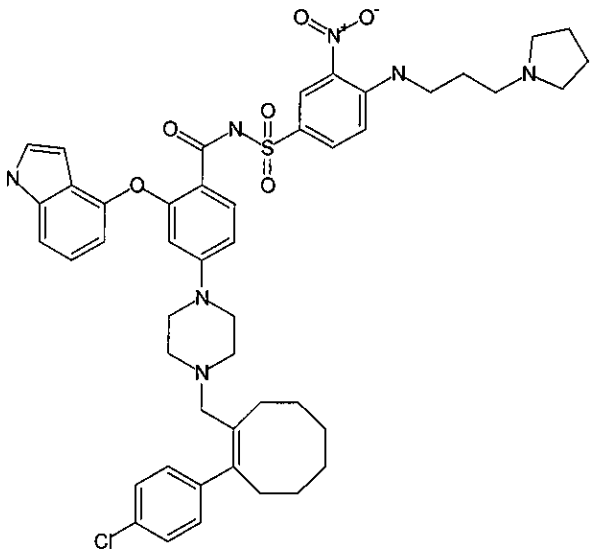
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 141E pelo exemplo 143E no exemplo 143F.



EXEMPLO 141G

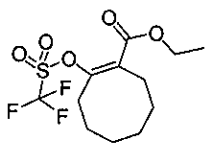
4-(4-{[2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 141F pelo exemplo 1E e o exemplo 68F pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.45 (m, 1H), 10.03 (m, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 7.26 (m, 11H), 6.25 (m, 2H), 3.14 (m, 12H), 2.73 (m, 5H), 1.94 (m, 12H), 1.54 (m, 5H).



EXEMPLO 142

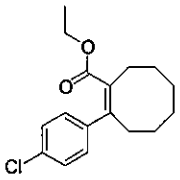
4-(4-{[2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 142A

Enecarboxilato de 2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclooct-1- (Z)-etila

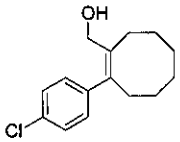
O composto de título foi preparado substituindo etila 2-oxociclooctanecarboxilato for 5,5-dimetil-2-metóxicarbonilciclohexanone no exemplo 18A.



EXEMPLO 142B

Enecarboxilato de 2-(4-clorofenil)ciclooct-1- (Z)-etila

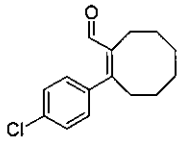
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 142A pelo exemplo 18A no exemplo 18B.



EXEMPLO 142C

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

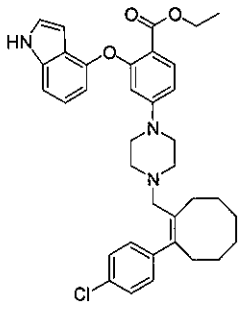
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 142B pelo exemplo 18B no exemplo 18C.



EXEMPLO 142D

(Z)-2-(4-clorofenil)ciclooct-1-enecarbaldeído

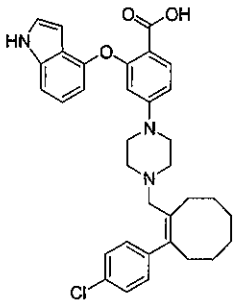
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 142C pelo exemplo 143C no exemplo 143D.



EXEMPLO 142E

Benzoato de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-enil)metil)piperazin-1-il) (Z)-etila

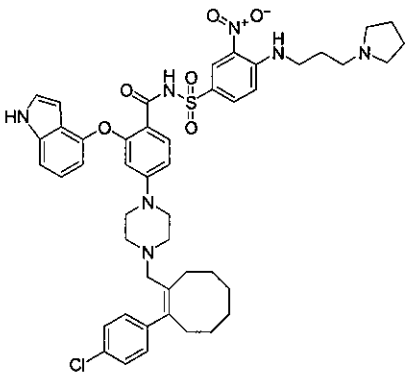
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 142D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e o exemplo 68B por carboxilato de piperazine-1- terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 142F

Ácido (Z)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-enil)metil)piperazin-1-il) benzóico

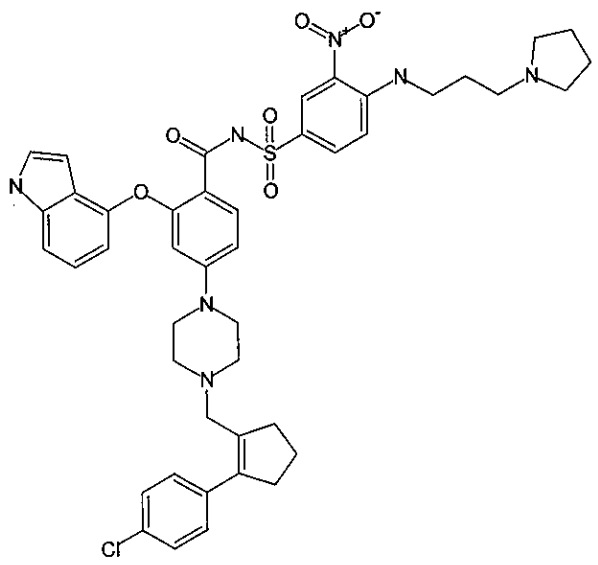
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 142E pelo exemplo 143E no exemplo 143F.



EXEMPLO 142G

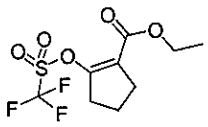
4-(4-{[2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 142F pelo exemplo 1E e o exemplo 68F pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.51 (m, 1H), 10.01 (m, 1H), 8.58 (m, 2H), 7.26 (m, 12H), 6.35 (m, 2H), 3.14 (m, 13H), 2.73 (m, 5H), 1.88 (m, 7H), 1.45 (m, 10H).



EXEMPLO 143

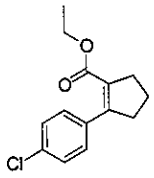
4-(4-{[2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 143A

Enecarboxilato de 2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclopent-1- etila

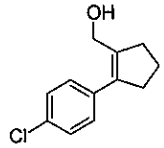
O composto de título foi preparado substituindo 2-oxociclopentanecarboxilato de etila por 5,5-dimetil-2-metóxicarbonilciclohexanona no exemplo 18A.



EXEMPLO 143B

enecarboxilato de 2-(4-clorofenil)ciclopent-1- etila

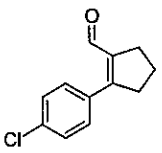
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 143A pelo exemplo 18A no exemplo 18B.



EXEMPLO 143C

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

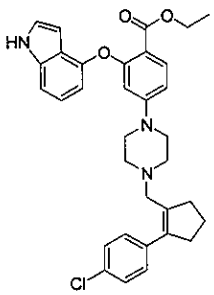
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 143B pelo exemplo 18B no exemplo 18C.



EXEMPLO 143D

2-(4-clorofenil)ciclopent-1-enecarbaldeído

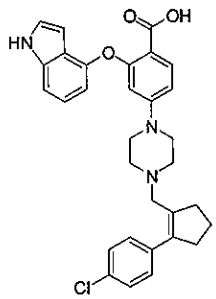
A uma solução de cloreto de oxalila (1.1g) em diclorometano (30 ml) a -78°C foi adicionado dimetilsulfóxido (6.12 ml). A mistura foi agitada a -78°C por 30 minutos, e a seguir uma solução do exemplo 143C (1.2 g) em diclorometano (10 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a -78°C por 2 horas antes da adição de trietilamina (10 ml). A mistura foi agitada durante a noite e a temperatura foi permitida subir para a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com éter (300 ml) e lavada com água, salmoura e seca sobre Na_2SO_4. A evaporação do solvente e a purificação da coluna (5% de acetato de etila em hexano) para dar o produto.



EXEMPLO 143E

Benzoato de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopent-1-enil)metil)piperazin-1-il) etila

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 143D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e o exemplo 68B por carboxilato de piperazine-1- terc-butila no exemplo 1A.

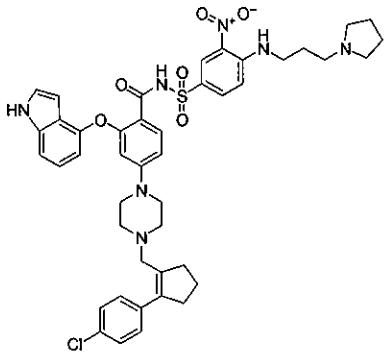


EXEMPLO 143F

Ácido 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopent-1-enil)metil)piperazin-1-il) benzóico

A uma solução do exemplo 143E (254 mg) em tetrahidrofurano (4 ml), metanol (2 ml) e água (2 ml) foram adicionados a LiOH-H_2O (126 mg). A mistura foi agitada durante a noite. A mistura foi então neutralizada com 5% de HCl e diluída com acetato de etila (200

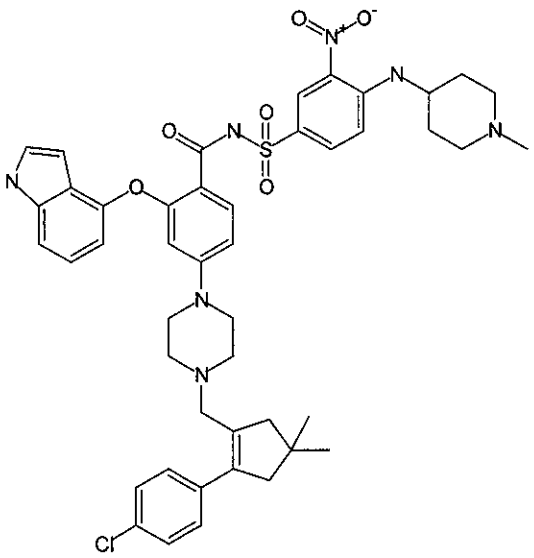
ml). Após lavagem com salmoura, foi seco sobre Na_2SO_4. A evaporação do solvente deu o produto.



EXEMPLO 143G

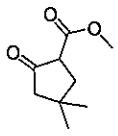
4-(4-{[2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 143F pelo exemplo 1E e o exemplo 68F pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ ppm 11.41 (m, 1H), 10.19 (m, 1H), 8.58 (m, 2H), 7.26 (m, 14H), 6.33 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.13 (m, 12H), 2.69 (m, 5H), 1.95 (m, 7H).



EXEMPLO 144

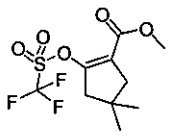
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 144A

4,4-dimetil-2-oxociclopentanecarboxilato de metila

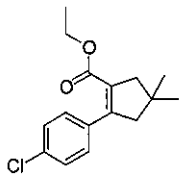
This composto foi preparado according to WO 2006/035061(page 53).



EXEMPLO 144B

Enecarboxilato de 4,4-dimetil-2-(trifluorometilsulfoniióxi)ciclopent-1- metila

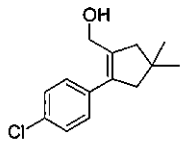
O composto de título foi preparado substituindo 2-oxociclopentanecarboxilato de etila por 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona no exemplo 18A.



EXEMPLO 144C

Enecarboxilato de 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1- etila

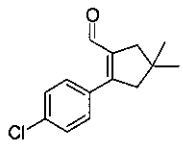
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 144B pelo exemplo 18A no exemplo 18B.



EXEMPLO 144D

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

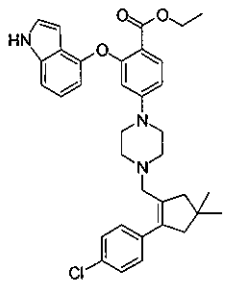
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 144C pelo exemplo 18B no exemplo 18C.



EXEMPLO 144E

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

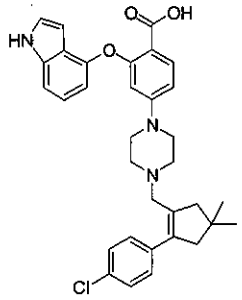
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 144D pelo exemplo 143C no exemplo 143D.



EXEMPLO 144F

Benzoato de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-enil)metil)piperazin-1-il) etila

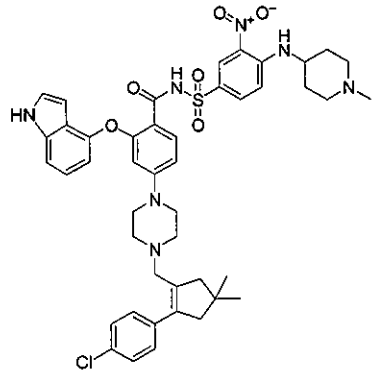
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 144E por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e o exemplo 68B por carboxilato de piperazine-1- terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 144G

Ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-enil)metil)piperazin-1-il) benzóico

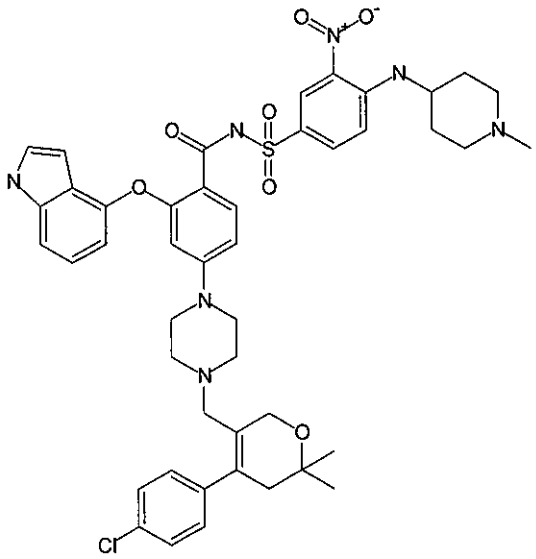
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 144F pelo exemplo 143E no exemplo 143F.



EXEMPLO 144H

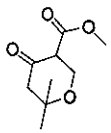
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 144G pelo exemplo 1E e o exemplo 21A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.59 (m, 1H), 11.25 (s, 1H), 9.53 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.26 (m, 7H), 6.95 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.41 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 2.87 (m, 10H), 2.28 (m, 12H), 1.11 (m, 6H).



EXEMPLO 145

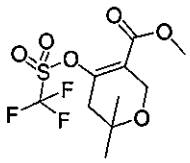
4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 145A

Carboxilato de 6,6-dimetil-4-oxotetrahidro-2H-piran-3- metila

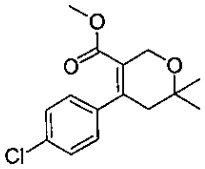
A uma suspensão de hexano-lavada com NaH (0.72 g, 60%) em tetrahidrofurano (30 ml) foi adicionada uma solução de of 2,2-dimetildiidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,0 g) em tetrahidrofurano (20 ml). A suspensão foi agitada por 30 minutos. O dimetilcarbonato (6.31 ml) foi adicionado gota a gora por seringa. A mistura foi aquecida a refluxo por 4 horas. A mistura foi acidificada com 5% de HCl e extraída com diclorometano (3x 100ml) e lavada com água , salmoura e seca sobre Na_2SO_4. Após evaporação, o produto bruto foi carregado em uma coluna e eluído com 10% de acetato de etila em hexano para dar o produto.



EXEMPLO 145B

Carboxilato de 6,6-dimetil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-5,6-diidro-2H-piran-3- metila

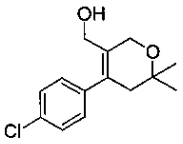
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 145A por 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona no exemplo 18A.



EXEMPLO 145C

carboxilato de 4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3- metila

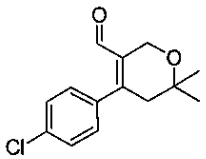
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 145B pelo exemplo 18A no exemplo 18B.



EXEMPLO 145D

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

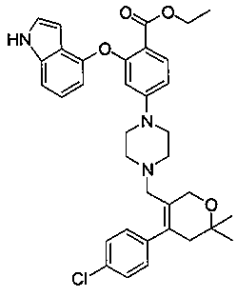
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 145C pelo exemplo 18B no exemplo 18C.



EXEMPLO 145E

4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-carbaldeído

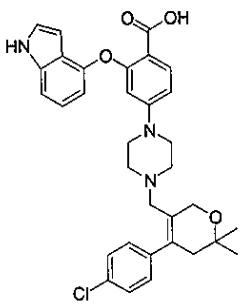
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 145D pelo exemplo 143C no exemplo 143D.



EXEMPLO 145F

Benzoate de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il) etila

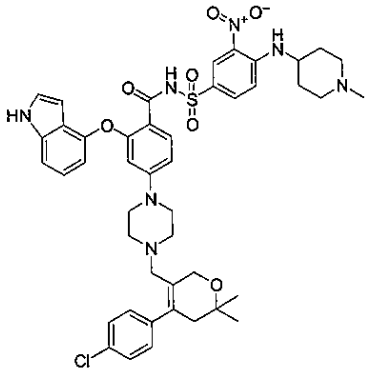
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 145E por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e o exemplo 68B por carboxilato de piperazine-1- terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 145G

Ácido 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il) benzóico

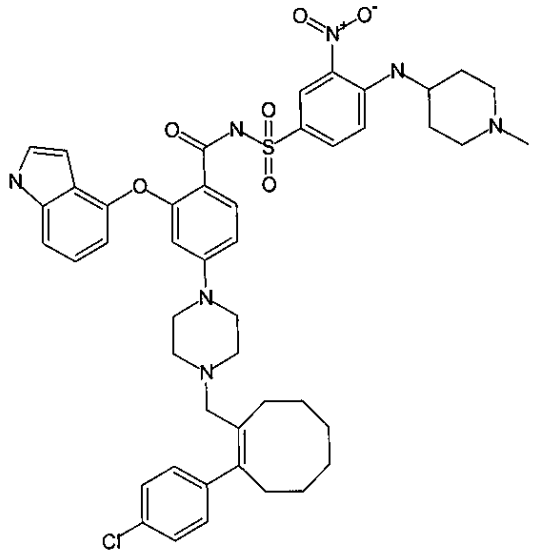
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 145F pelo exemplo 143E no exemplo 143F.



EXEMPLO 145H

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida

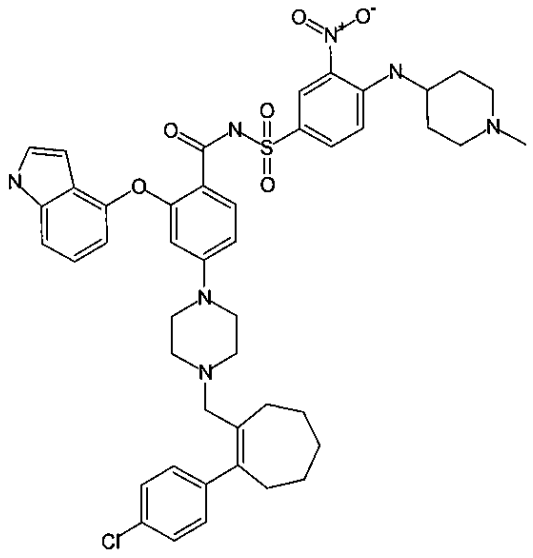
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 145G pelo exemplo 1E e o exemplo 21A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.56 (m, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.52 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.17 (m, 4H), 6.96 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.39 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.85 (m, 3H), 2.93 (m, 10H), 2.10 (m, 7H), 1.22 (s, 6H).



EXEMPLO 146

4-(4-{[2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 142F pelo exemplo 1E e o exemplo 21A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.59 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 9.36 (m, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.14 (m, 5H), 6.96 (t, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.38 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 2.91 (m, 14H), 2.27 (m, 6H), 1.49 (m, 11H).

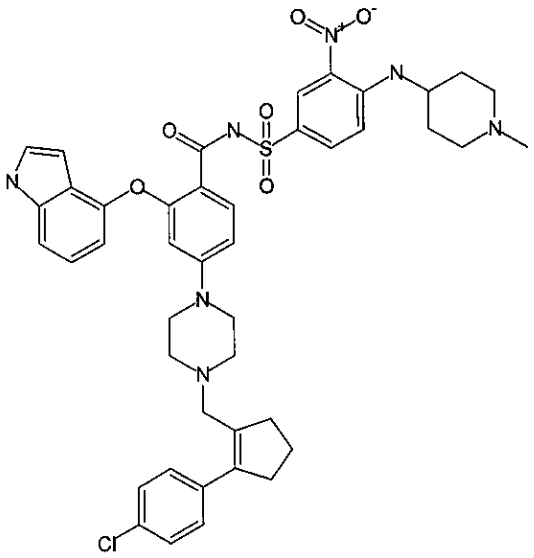


EXEMPLO 147

4-(4-{[2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 141F pelo exemplo 1E e o exemplo 21A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □

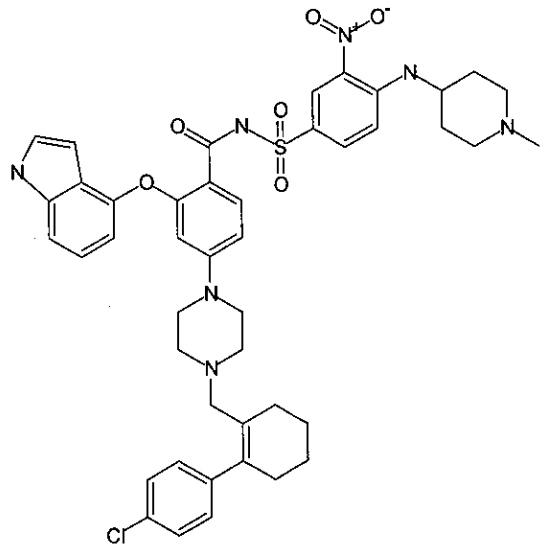
11.60 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.32 (m, 2H), 8.51 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.14 (m, 4H), 6.97 (t, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.40 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 2.94 (m, 17H), 2.27 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.55 (m, 5H).



EXEMPLO 148

4-(4-{[2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida

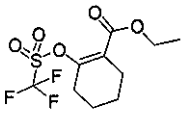
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 143F pelo exemplo 1E e o exemplo 21A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.60 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.47 (m, 2H), 8.51 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.20 (m, 6H), 6.96 (t, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.41 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 2.93 (m, 17H), 2.01 (m, 8H).



EXEMPLO 149

4-(4-{[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-

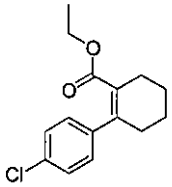
[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 149A

Enecarboxilato de 2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclohex-1- etila

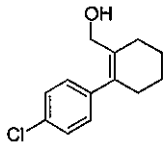
O composto de título foi preparado substituindo 2-oxociclohexanecarboxilato de etila por 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona no exemplo 18A.



EXEMPLO 149B

Enecarboxilato de 2-(4-clorofenil)ciclohex-1- etila

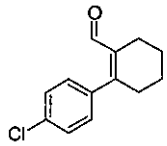
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 149A pelo exemplo 18A no exemplo 18B.



EXEMPLO 149C

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

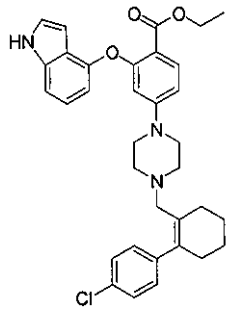
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 149B pelo exemplo 18B no exemplo 18C.



EXEMPLO 149D

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

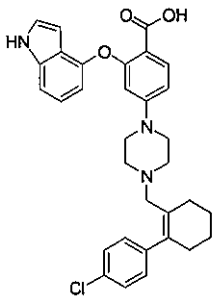
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 149C pelo exemplo 143C no exemplo 143D.



EXEMPLO 149E

Benzoate de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il) etila

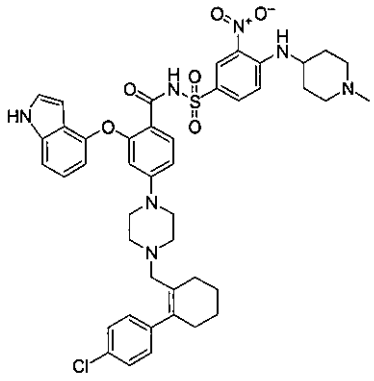
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 149D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e o exemplo 68B por carboxilato de piperazine-1- terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 149F

Ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il) benzóico

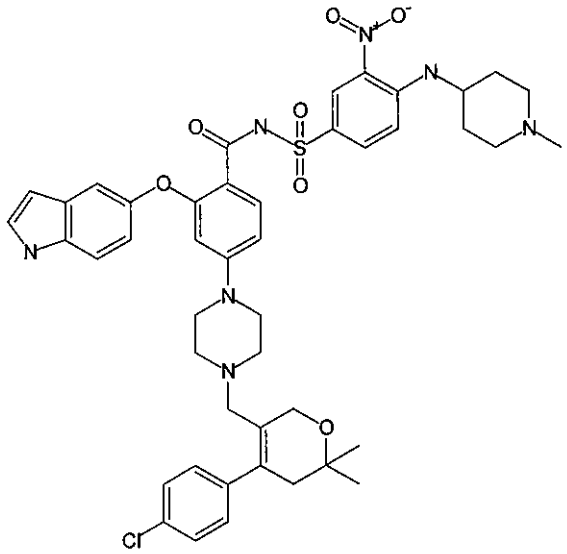
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 149E pelo exemplo 143E no exemplo 143F.



EXEMPLO 149G

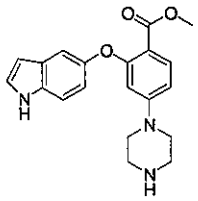
4-(4-{[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 149F pelo exemplo 1E e o exemplo 21A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.14 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.01 (m, 5H), 6.63 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.22 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.03 (m, 7H), 2.67 (m, 5H), 2.07 (m, 11H), 1.67 (m, 7H).



EXEMPLO 150

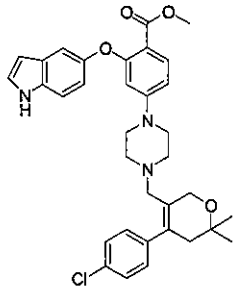
4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 150A

Benzoate de 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(piperazin-1-il) metila

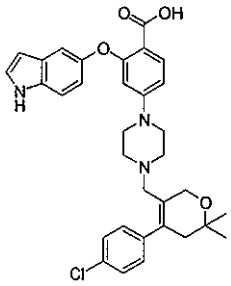
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 26A pelo exemplo 1C e piperazina pelo exemplo 1B no exemplo 1D.



EXEMPLO 150B

Benzoate de 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il) metila

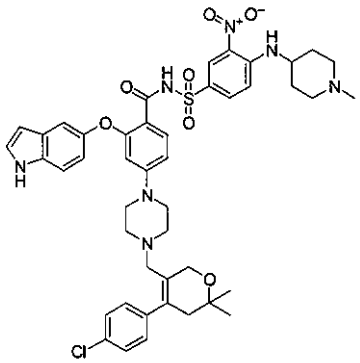
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 145E por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e o exemplo 150A por carboxilato de piperazine-1- terc-butila no exemplo 1A.



EXEMPLO 150C

Ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il) benzóico

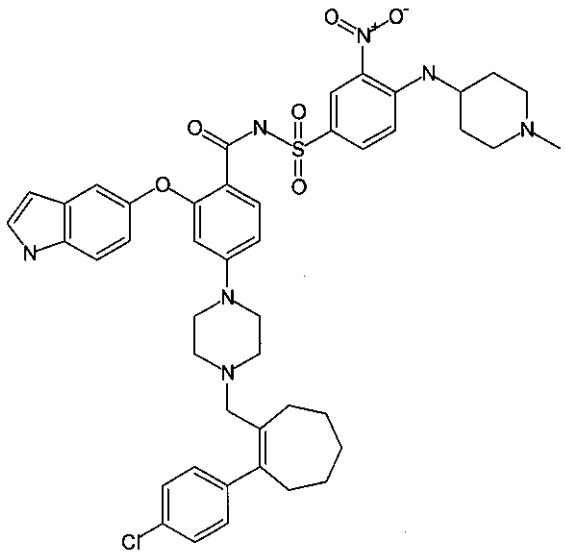
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 150B pelo exemplo 143E no exemplo 143F.



EXEMPLO 150D

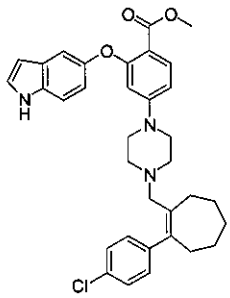
4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 150C pelo exemplo 1E e o exemplo 21A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.00 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.85 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.00 (m, 8H), 2.82 (s, 2H), 2.73 (m, 3 H), 2.23 (m, 8H), 1.57 (m, 2H), 1.18 (s, 6H).



EXEMPLO 151

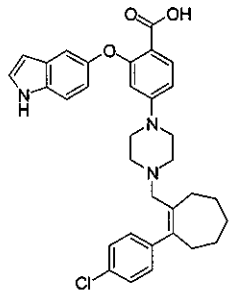
4-(4-{[2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 151A

Benzoato de 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enil)metil)piperazin-1-il) (Z)-metila

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 141D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e o exemplo 150A por carboxilato de piperazine-1- terc-butila no exemplo 1A.

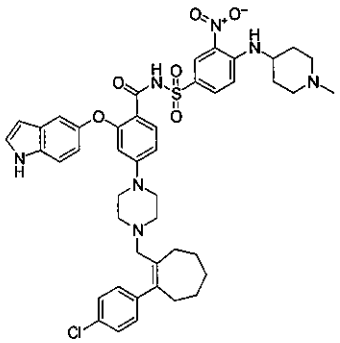


EXEMPLO 151B

Ácido (Z)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enil)metil)piperazin-1-il) benzóico

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 151A pelo exemplo 143E

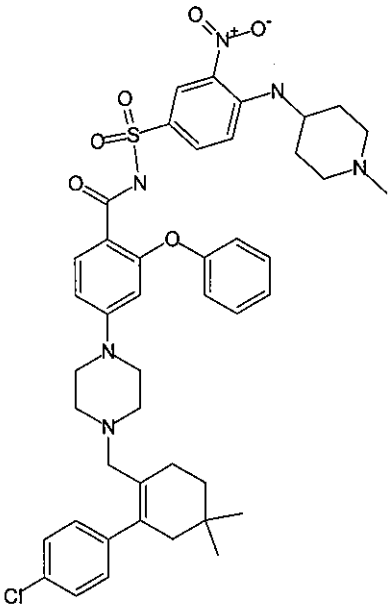
no exemplo 143F.



EXEMPLO 151C

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

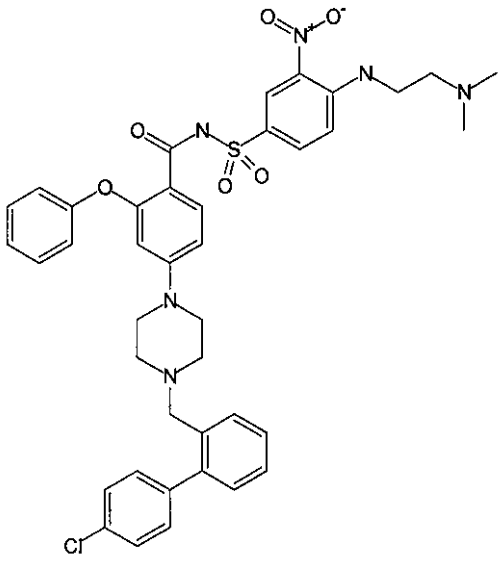
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 151B pelo exemplo 1E e o exemplo 21A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) □ 11.06 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.01 (m, 4H), 6.76 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.96 (m, 6H), 2.71 (m, 2H), 2.36 (m, 8H), 2.21 (s, 5H), 1.98 (m, 2H), 1.63 (m, 8H).



EXEMPLO 152

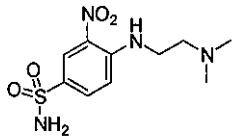
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Este composto foi feito substituindo o exemplo 18G pelo exemplo 1E e o exemplo 21A pelo exemplo 1F no exemplo 1G. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 8.43 (m, 1H) 8.18 (d, 1H) 7.82 (dd, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.40 (m, 2H) 7.22 (m, 3H) 7.11 (m, 2H) 7.01 (t, 1H) 6.79 (m, 3H) 6.45 (d, 1H) 3.06 (m, 14H) 2.20 (m, 4H) 2.04 (s, 3H) 1.85 (m, 2H) 1.47 (m, 2H) 0.96 (s, 6H).



EXEMPLO 153

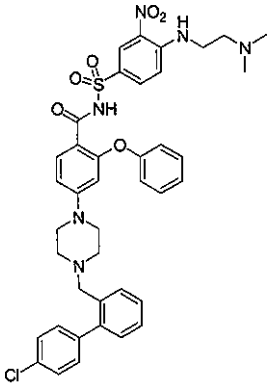
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida



EXEMPLO 153A

4-(2-(dimetilamino)etilamino)-3-nitrobezenosulfonamida

O composto de título foi preparado substituindo N,N-dimetiletilenediamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no exemplo 1F.

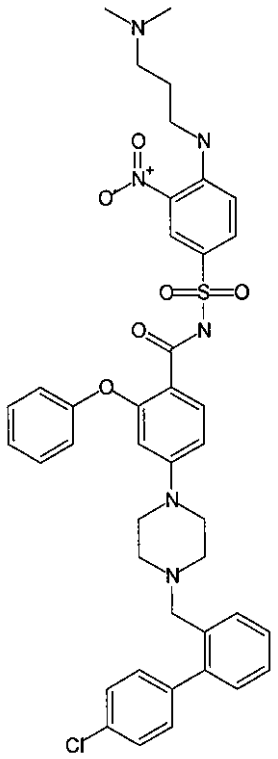


EXEMPLO 153B

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

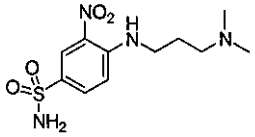
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 153A pelo exemplo 1F e o exemplo 1E pelo exemplo 27G no exemplo 27H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11.75 (br s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 9.44 (br s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H),

6.81 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.31 (m, 6H), 3.15 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.85 (s, 6H).



EXEMPLO 154

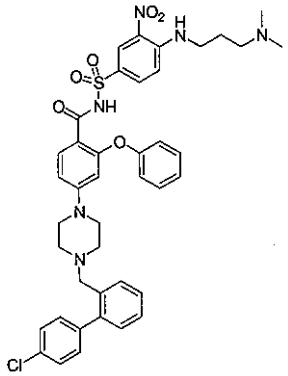
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 154A

4-(3-(dimetilamino)propilamino)-3-nitrobezenosulfonamida

O composto de título foi preparado substituindo N,N-dimetil-1,3-propanediamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no exemplo 1F.

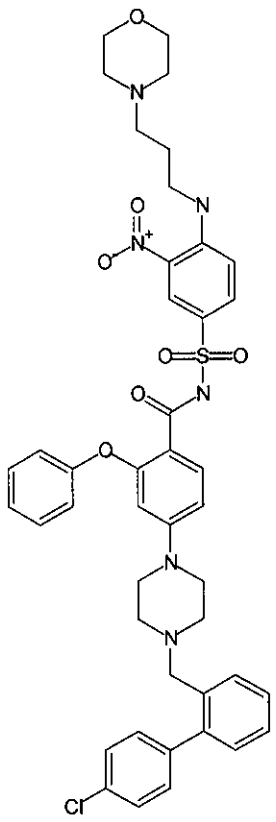


EXEMPLO 154B

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[3-

(dimetilamino)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

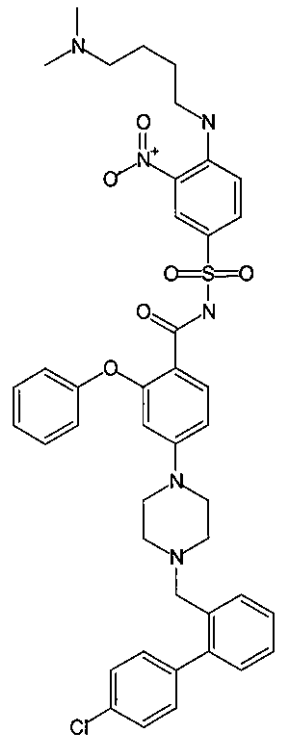
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 154A pelo exemplo 1F e o exemplo 1E pelo exemplo 27G no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11.68 (br s, 1H), 9.38 (br s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.38 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.12 (m, 6H), 2.78 (s, 6H), 1.95 (m, 2H).



EXEMPLO 155

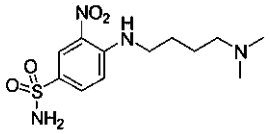
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2- fenoxibenzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 7A pelo exemplo 1F e o exemplo 1E pelo exemplo 27G no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11.70 (br s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.37 (d, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.88 (m, 4H), 1.99 (m, 2H).



EXEMPLO 156

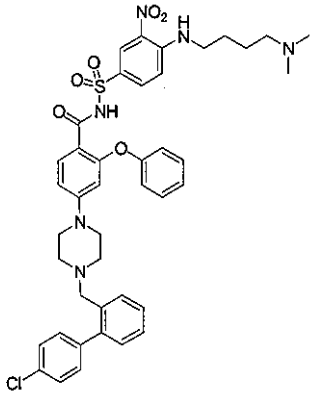
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[4-(dimetilamino)butil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 156A

4-(4-(dimetilamino)butilamino)-3- nitrobezenossulfonamida

O composto de título foi preparado substituindo N,N-dimetil-1,4-butanediamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no exemplo 1F.

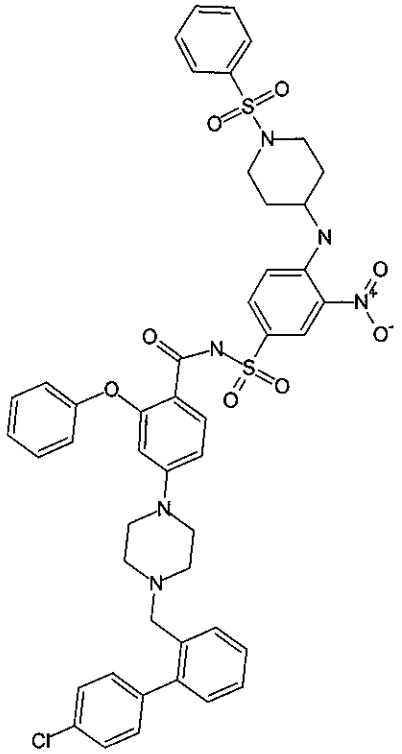


EXEMPLO 156B

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

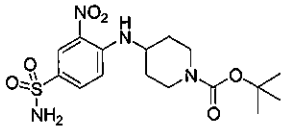
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 156A pelo exemplo 1F e

o exemplo 1E pelo exemplo 27G no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11.70 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.39 (d, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.45 (m, 10H), 3.10 (m, 4H), 2.85 (s, 6H), 1.66 (m, 4H).



EXEMPLO 157

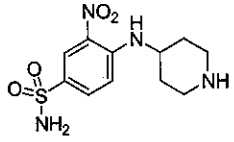
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-{[1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 157A

Carboxilato de 4-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)piperidina-1- terc-butila

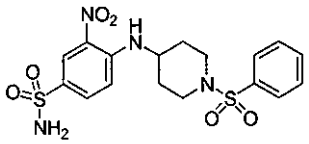
O composto de título foi preparado substituindo 1-Boc-4-aminopiperidina por (tetra-hidropiran-4-il)metilamina no exemplo 1F.



EXEMPLO 157B

3-nitro-4-(piperidin-4-ilamino) bezenossulfonamida

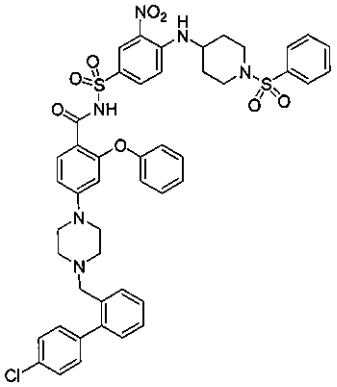
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 157A pelo exemplo 1A no exemplo 1B.



EXEMPLO 157C

3-nitro-4-(1-(fenilsulfonil)piperidin-4-ilamino) bezenossulfonamida

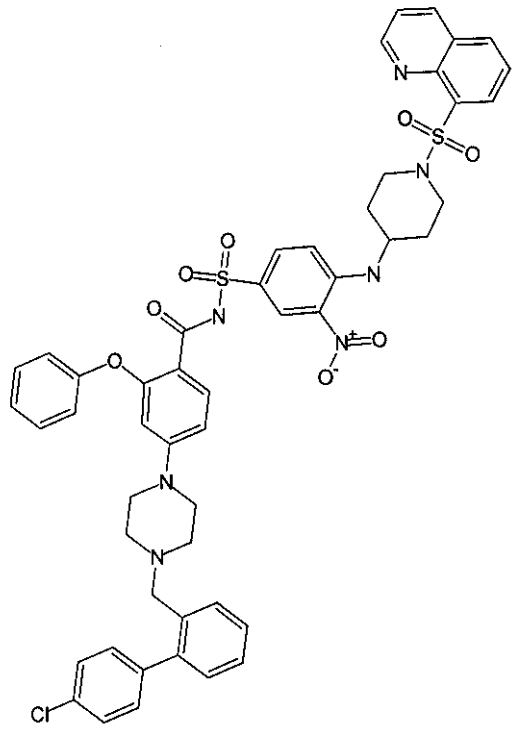
Uma mistura do exemplo 157B (84 mg), cloridrato de bezenossulfonila (46 mg), e trietilamina (101 mg) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi agitada por 1 horas. O produto foi cromatografado em sílica gel com 25% de acetato de etila /hexanos.



EXEMPLO 157D

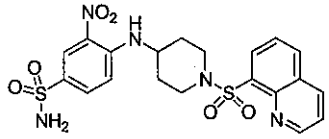
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-{[1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]-2- fenoxibenzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 157C pelo exemplo 1F e o exemplo 1E pelo exemplo 27G no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11.68 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.51 (m, 5H), 7.37 (m, 3H), 7.19 (m, 3H), 6.94 (dd, 1H), 6.75 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.74 (m, 2H).



EXEMPLO 158

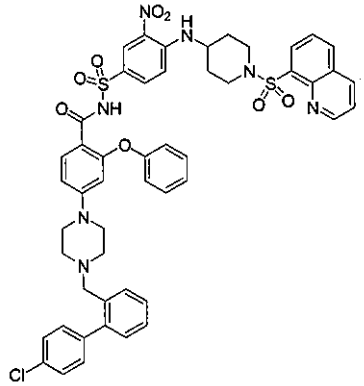
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-{[1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida



EXEMPLO 158A

3-nitro-4-(1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-ilamino) bezenosulfonamida

O composto de título foi preparado substituindo cloreto de quinoline-8-sulfonila por cloreto de bezenosulfonila no exemplo 157C.

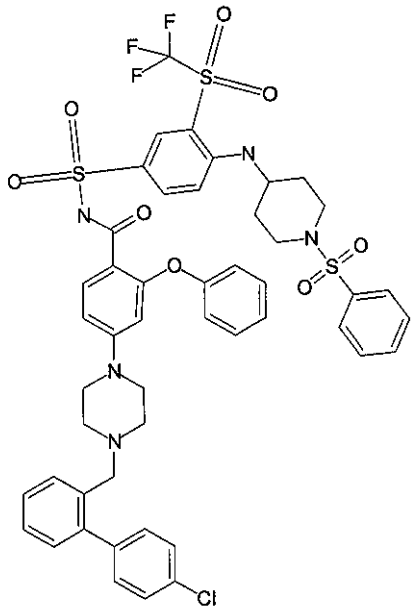


EXEMPLO 158B

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-{[1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]-2- fenoxibenzamida

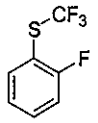
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 158A pelo exemplo 1F e

o exemplo 1E pelo exemplo 27G no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11.66 (br s, 1H), 9.10 (dd, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.78 (dd, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.39 (dd, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.95 (dd, 1H), 6.76 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.34 (m, 6H), 2.99 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 1.65 (m, 2H).



EXEMPLO 159

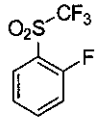
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenóxi-N-({4-{[1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil) benzamida



EXEMPLO 159A

(2-fluorofenil)(trifluorometil) sulfano

Cloridrato de metila viologen (1,17 g) em N,N-dimetilformamida (80 mL) a 25°C foi saturado com iodeto de trifluorometila, tratado com 2-fluorobezenotiol (9,7 mL) e trietilamina (20 mL), agitado por 24 horas, diluído com água (240 mL) e extraído com dietil éter. O extrato foi lavado com 1M de NaOH, saturado com cloridrato de amônio e salmoura e concentrado.

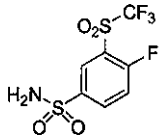


EXEMPLO 159B

1-fluoro-2-(trifluorometilsulfonil) bezeno

O exemplo 159A (17.346 g) em 1:1:2 tetracloreto de carbono : acetonitrila : água (800 mL) a 25°C foi tratado com periodato de sódio (56,8 g) e cloridrato de rutênio (III)

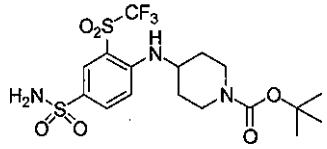
(183 mg), agitado por 18 horas, diluído com diclorometano (100 mL) e filtrado através de diatomáceas terrosas (Celite®). O filtrado foi lavado com bicarbonado de sódio saturado e extraído com diclorometano. O extrato foi lavado com salmoura e seco ($MgSO_4$), filtrado e concentrado. O concentrado foi filtrado através de sílica gel.



EXEMPLO 159C

4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonil) bezenossulfonamida

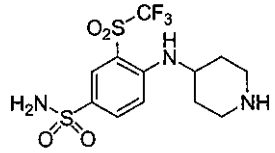
O exemplo 159B (37.3 g) em ácido clorossulfônico (32.8 mL) a 120°C foi agitado por 18 horas, resfriado a 25°C e pipetado sobre gelo moído. A mistura foi extraída com acetate de etila, e o extrato foi lavado com água e salmoura e seco ($MgSO_4$), filtrado e concentrado. O produto bruto foi retomado em isopropanol (706 mL) a -78°C, tratado com hidróxido de amonio (98 mL) por 1 hora, agitado por 1 hora, resfriado bruscamente com HCl 6M (353 mL), aquecido a 25°C e concentrado. O concentrado foi misturado com água e extraído com acetado de etila. O extrato foi seco sobre $MgSO_4$, filtrado e concentrado. O concentrado fo recristalizado a partir de acetato de etila /hexano.



EXEMPLO 159D

tert-butila 4-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)piperidina-1-carboxilato

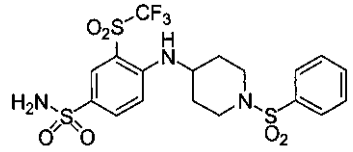
O composto de título foi preparado substituindo 1-Boc-4-aminopiperidina por (tetra-hidropiran-4-il)metilamina e o exemplo 159C por 4-fluoro-3-nitrobezenossulfonamida no exemplo 1F.



EXEMPLO 159E

4-(piperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil) bezenossulfonamida

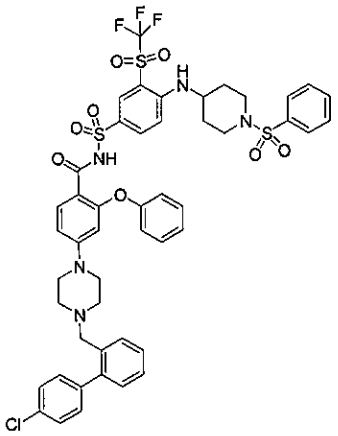
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 159D pelo exemplo 1A no exemplo 1B.



EXEMPLO 159F

4-(1-(fenilsulfonil)piperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil) bezenosulfonamida

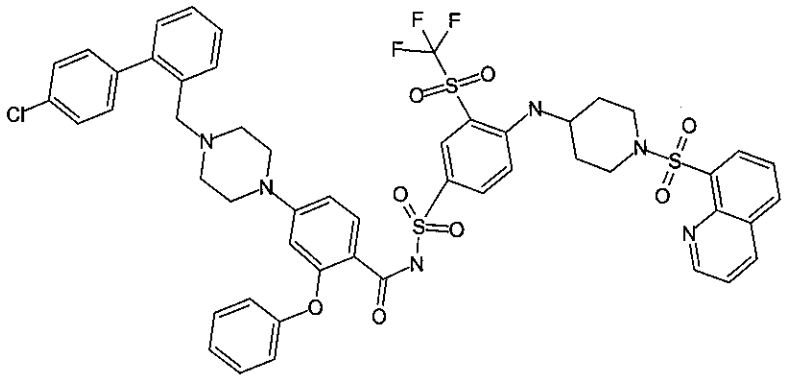
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 159E pelo exemplo 157B no exemplo 157C.



EXEMPLO 159G

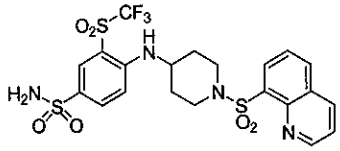
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenóxi-N-({4-{[1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil) benzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 159F pelo exemplo 1F e o exemplo 1E pelo exemplo 27G no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11.72 (br s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67-7.82 (m, 7H), 7.52 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.24 (dd, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.72 (m, 2H), 6.44 (d, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.64 (m, 2H).



EXEMPLO 160

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenóxi-N-({4-{[1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil) benzamida

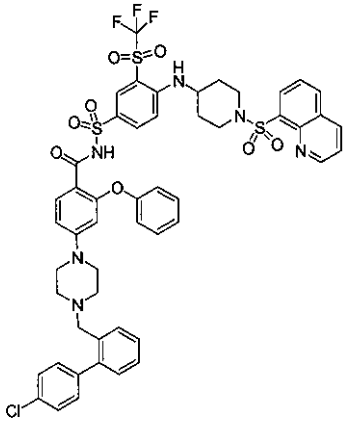


EXEMPLO 160A

4-(1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil) bezenossulfo-

namida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 159E pelo exemplo 157B e cloreto de quinoline-8-sulfonila por cloridrato de bezenosulfonila no exemplo 157C.

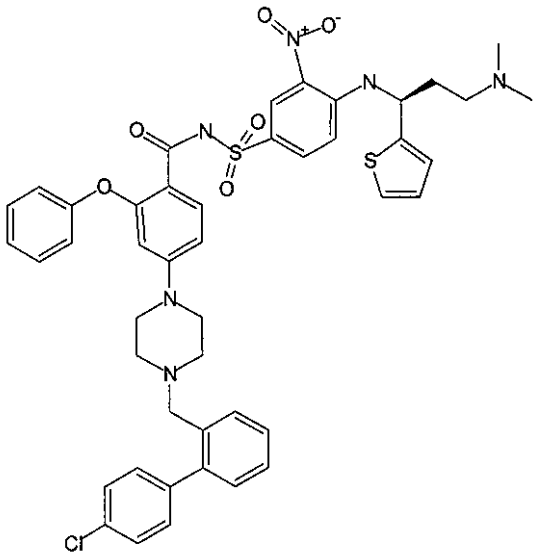


EXEMPLO 160B

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxi-N-({4-{[1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil) benzamida

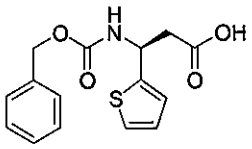
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 160A pelo exemplo 1F e o exemplo 1E pelo exemplo 27G no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11.74 (br s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 9.08 (dd, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (dd, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.40 (dd, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.99 (dd, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.73 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.34 (m, 6H), 3.05 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.55 (m, 2H..

ABS



EXEMPLO 161

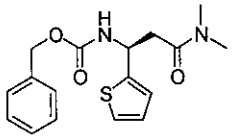
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[(1S)-3-(dimetilamino)-1-tien-2-ilpropil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2- fenoxibenzamida



EXEMPLO 161A

Ácido (S)-3-(benziloxicarbonilamino)-3-(tiofen-2-il)propanóico

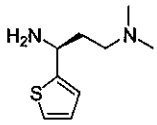
Ácido (S)-3-amino-3-(tiofen-2-il)propanóico (0.894 g) e cloreto de benziloxicarbonila 0.980 g) foram agitados em 2M de NaOH (8 mL) e dioxano (26 mL) a 0°C por 24 horas. A mistura de reção foi acidificada com HCl aquoso, extraída duas vezes com acetate de etila, e os extratos foram secos sobre $MgSO_4$, filtrados, concentrados, e cromatografados em sílica gel com 50% de acetato de etila /hexanos.



EXEMPLO 161B

Propilcarbamato de 3-(dimetilamino)-3-oxo-1-(tiofen-2-il) (S)-benzila

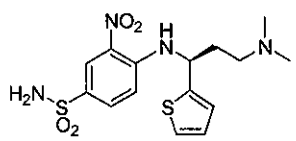
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 161A pelo exemplo 1E e dimetilamina pelo exemplo 1F no exemplo 1G.



EXEMPLO 161C

(S)-N^1,N^1-dimetil-3-(tiofen-2-il)propano-1,3- diamina

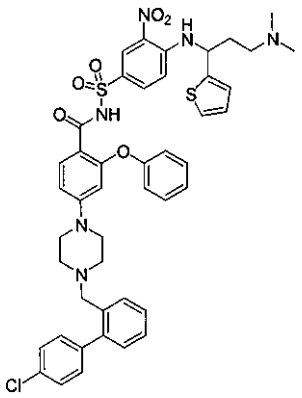
A solução do exemplo 161B (400 mg) e borano em tetrahidrofurano (1M, 2,5 mL) em tetrahidrofurano (6 mL) foi agitada por 24 horas. A reação foi resfriada bruscamente com metanol, retomada em solução tampão de f 7, e extraída três vezes com acetate de etila. Os extratos combinados foram lavados com salmoura e concentrados. O produto bruto foi retomado em HBr em ácido acético (1.1 mL) e agitado por 2 horas. A reação foi vertida em CH_2Cl_2 (50 mL) e lavada com solução 1M de NaOH. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, e concentrada.



EXEMPLO 161D

(S)-4-(3-(dimetilamino)-1-(tiofen-2-il)propilamino)-3-nitrobezenossulfonamida

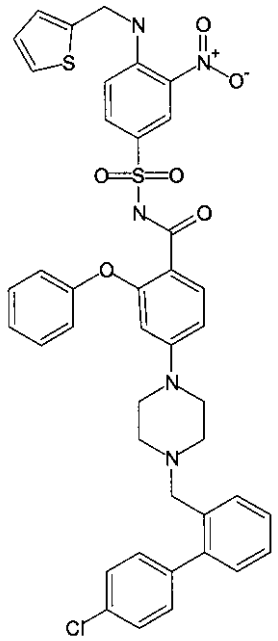
O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 161C por (tetrahidropiran-4-il) metilamina no exemplo 1F.



EXEMPLO 161E

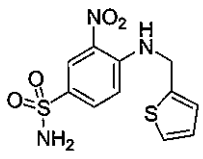
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il) metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[(1S)-3-(dimetilamino)-1-tien-2-ilpropil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2- fenoxibenzamida

O composto de título foi preparado substituindo o exemplo 161D pelo exemplo 1F e o exemplo 1E pelo exemplo 27G no exemplo 27H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d6/D_2O) δ 11.72 (br s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.75 (d, 3H), 6.44 (d, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.54 (m, 8H), 3.20 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.35 (m, 2H).



EXEMPLO 162

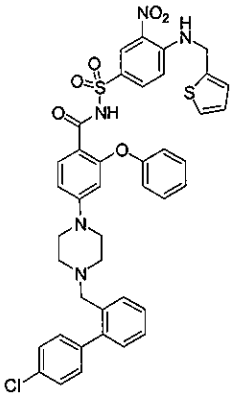
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tien-2-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida



EXEMPLO 162A

3-nitro-4-(tiofen-2-ilmetilamino)benzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 2-tiofenemetilamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.



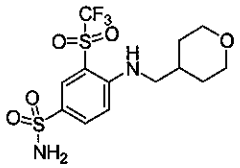
EXEMPLO 162B

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

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 162B por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 1E por EXEMPLO 27G no EXEMPLO 27H. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6/D_2O) δ 11,67 (br s, 1H), 9,55 (br s, 1H), 9,11 (t, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,02 (d, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,74 (d, 3H), 6,44 (d, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 3,34 (m, 8H), 3,03 (m, 2H).

EXEMPLO 163

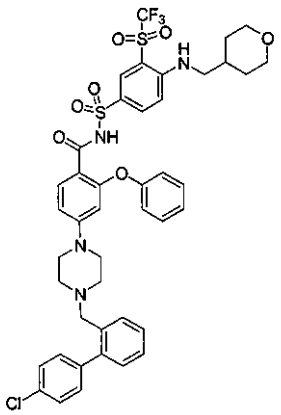
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenóxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 163A

4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzenossulfonamida

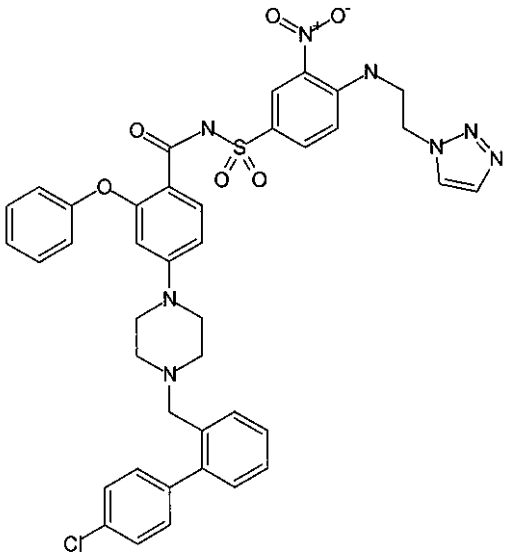
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 159C por 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 163B

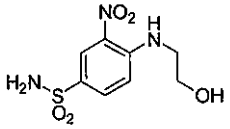
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenóxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 163A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 1E por EXEMPLO 27G no EXEMPLO 27H. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,71 (br s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,37 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,35 (m, 8H), 3,22 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).



EXEMPLO 164

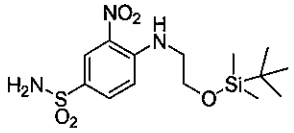
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-{[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida



EXEMPLO 164A

4-(2-hidroxietilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 2-aminoetanol por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 164B

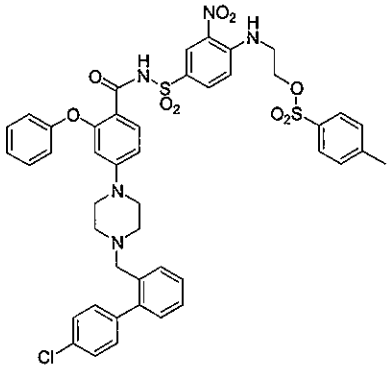
4-(2-(tert-butildimetilsililóxi)etilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

EXEMPLO 164A (131 mg), cloreto de t-butildimetilsilila (75 mg) e imidazol (68 mg) foram agitados em CH_2Cl_2 (17 mL) por 24 horas. A mistura de reação foi cromatografada em sílica-gel com 10% de acetato de etila/hexanos.

EXEMPLO 164C

N-(4-(2-(tert-butildimetilsililóxi)etilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzamida

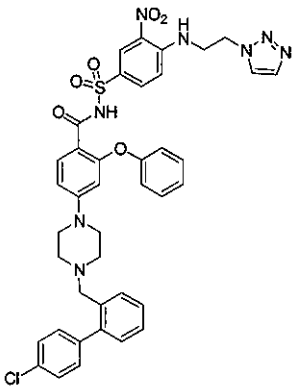
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 164B por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 164D

2-(4-(N-(4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino) 4-metilbenzenossulfonato de etila

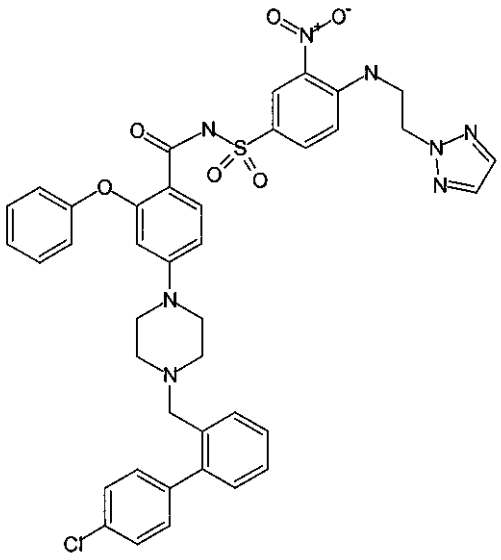
EXEMPLO 164C (150 mg) e HCl aquoso concentrado (0,020 mL) foram agitados em tetrahidrofurano (1 mL) e metanol (1 mL) por 1 hora. A mistura foi filtrada através de uma coluna de sílica-gel curta. O produto foi tomado em CH_2Cl_2 (1 mL) e ao mesmo foram adicionados trietilamina (0,074 mL) e anidrido de p-toluenossulfônico (58 mg) e a reação foi agitada por 24 horas. A mistura de reação foi cromatografada em sílica-gel com 10% de acetato de etila/hexanos.



EXEMPLO 164E

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

EXEMPLO 164D (30 mg), 1,2,3-triazol (7 mg) e carbonato de césio (55 mg) foram agitados em N,N-dimetilformamida (0,2 mL) por 24 horas. A reação foi resfriada bruscamente com cloreto de amônio, e foi extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sob $MgSO_4$, filtradas, e concentradas. O produto foi purificado por HPLC preparativa usando uma coluna C18, 250 x 50 mm, 10µ, e eluindo com um gradiente de 20-100% de CH_3CN versus 0,1% de ácido trifluoroacético em água, fornecendo o produto como um sal de trifluoroacetato. ^1H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,75 (br s, 1H), 9,62 (br s, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,51 (m, 5H), 7,36 (m, 3H), 7,19 (dd, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,70 (t, 2H), 3,93 (dt, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,84 (m, 2H).

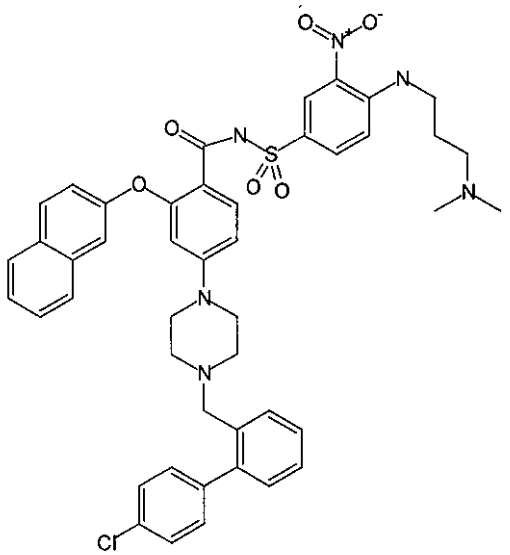


EXEMPLO 165

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

O composto do título foi preparado na mesma reação como aquele pelo EXEMPLO

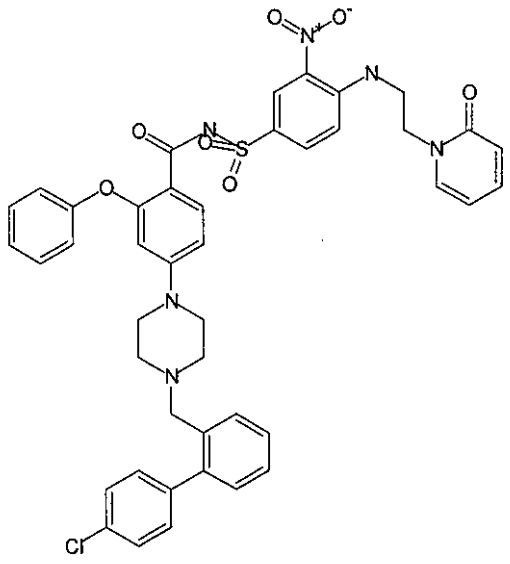
164E. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,75 (br s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (m, 3H), 7,18 (dd, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,76 (t, 2H), 3,93 (dt, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,84 (m, 2H).



EXEMPLO 166

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

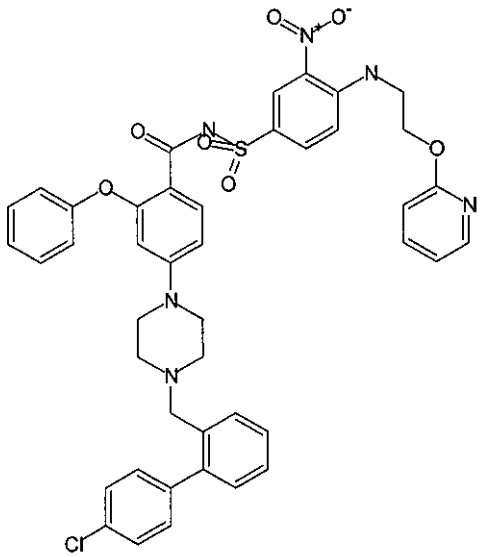
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 35B por EXEMPLO 27G e EXEMPLO 154A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 27H. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,83 (br s, 1H), 9,46 (br s, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,57 (d, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,62 (m, 6H), 3,39 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,80-3,25 (m, 6H), 2,79 (s, 6H), 1,91 (m, 2H).



EXEMPLO 167

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

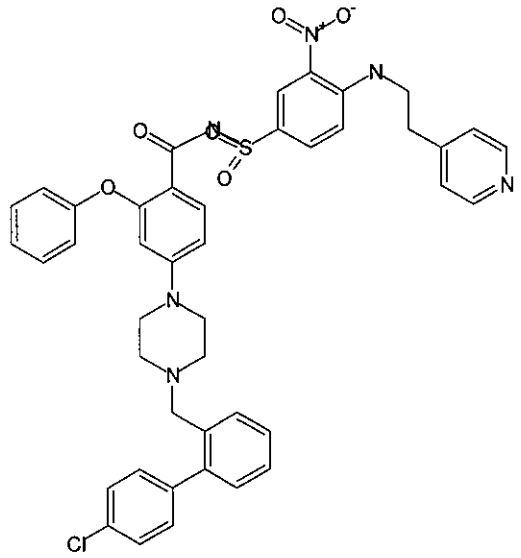
O composto do título foi preparado através da substituição de piridin-2-ol por 1,2,3-triazol no EXEMPLO 164E. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,70 (br s, 1H), 9,65 (br s, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (m, 3H), 7,20 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 6,77 (d, 3H), 6,46 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,74 (dt, 2H), 3,60 (m, 6H), 3,20 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,87 (m, 2H).



EXEMPLO 168

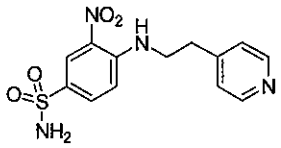
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-{[2-(piridin-2-ilóxi)etil]amino}fenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de piridin-2-ol por 1,2,3-triazol no EXEMPLO 164E. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,71 (br s, 1H), 9,65 (br s, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (m, 3H), 7,20 (m, 3H), 7,00 (dd, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 4,56 (t, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,81 (dt, 2H), 3,71 (m, 6H), 3,23 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,89 (m, 2H).



EXEMPLO 169

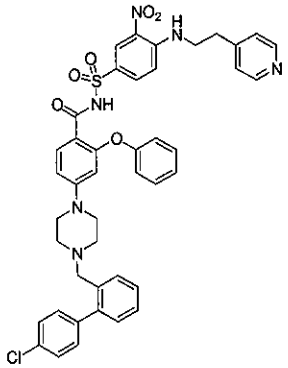
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(2-piridin-4-iletil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida



EXEMPLO 169A

3-nitro-4-(2-(piridin-4-il)etilamino)benzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 2-(piridin-4-il)etanamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1E.

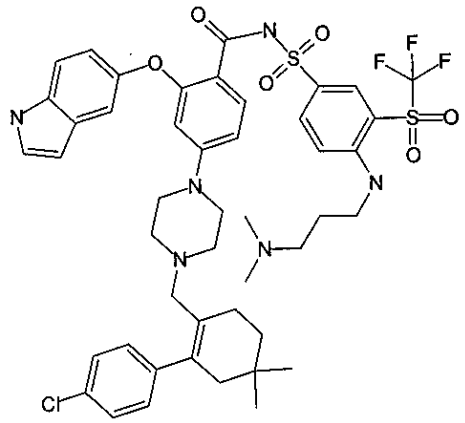


EXEMPLO 169B

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

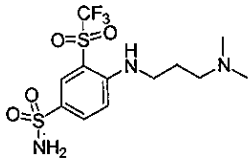
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 169A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 1E por EXEMPLO 27G no EXEMPLO 27H. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,71 (br s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (d, 3H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,76 (dt, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,13

(t, 2H), 2,76-3,24 (m, 6H).



EXEMPLO 170

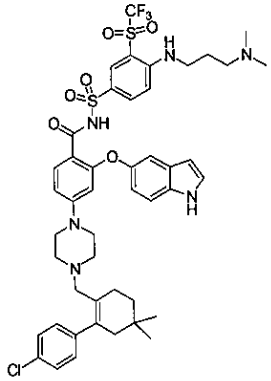
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 170A

4-(3-(dimetilamino)propilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de N,N-dimetil-1,3-propanodiamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina e EXEMPLO 159C por 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1F.

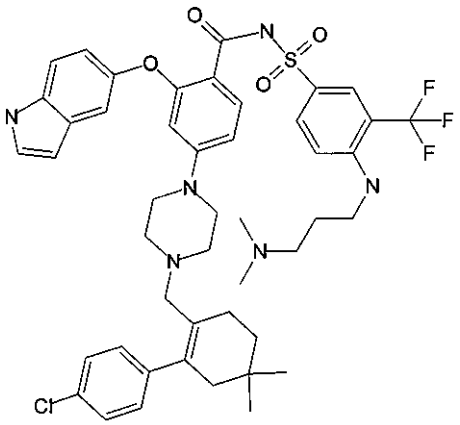


EXEMPLO 170B

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

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 170A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 26C por EXEMPLO 27G no EXEMPLO 27H. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,42 (br s, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,37 (br s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,98

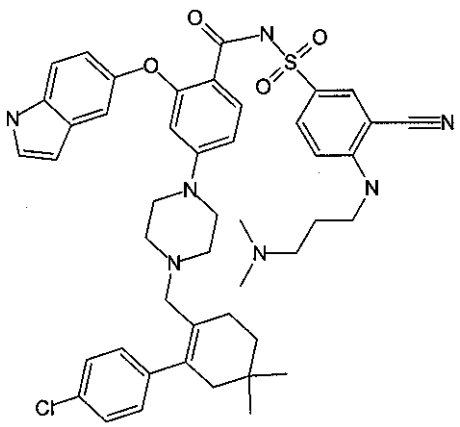
(d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,55 (m, 8H), 3,04 (m, 4H), 2,77 (s, 6H), 2,72 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 171

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

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 27G e EXEMPLO 92B por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 27H. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,19 (br s, 1H), 9,33 (br s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,88 (dd, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,57 (m, 6H), 3,33 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,74 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

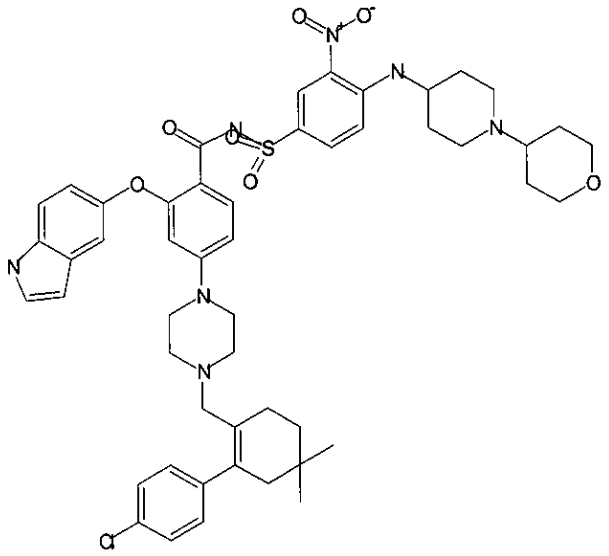


EXEMPLO 172

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

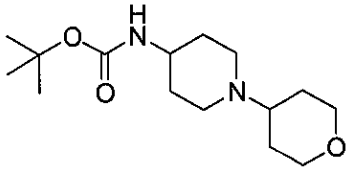
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 27G e EXEMPLO 90B por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 27H. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,19 (br s, 1H), 9,38 (br s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,86 (dd, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,41

(s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,57 (m, 6H), 3,31 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,74 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 173

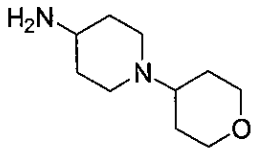
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 173A

1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butila

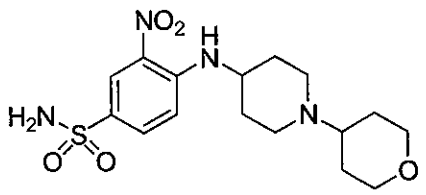
Uma mistura de piperidin-4-ilcarbamato de tert-butila (45 g) e diidro-2H-piran-4(3H)-ona (24,74 g) em diclorometano (1000 mL) foi tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (61,9 g), agitada em temperatura ambiente por 16 horas, lavada com 1M de hidróxido de sódio e seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O concentrado foi cromatografado de coluna flash em sílica-gel com 10-20% de metanol/diclorometano.



EXEMPLO 173B

1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-amina

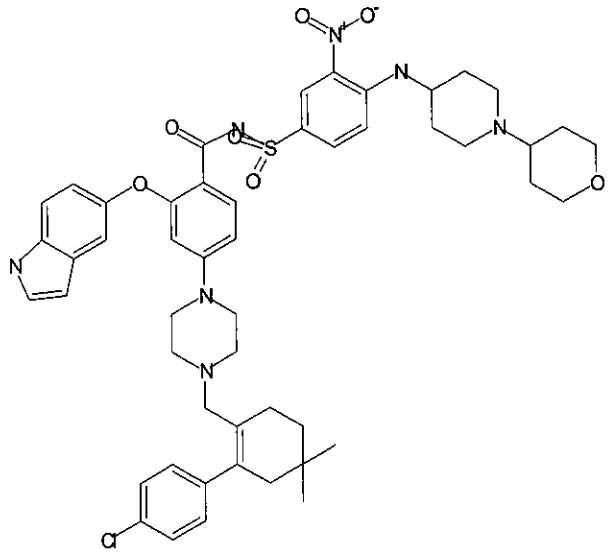
Uma solução de EXEMPLO 173A (52,57 g) em diclorometano (900 mL) foi tratada com 4M de HCl (462 mL), misturada vigorosamente em temperatura ambiente por 16 horas e concentrada.



EXEMPLO 173C

3-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)benzenossulfonamida

Uma mistura do EXEMPLO 173B (22,12 g), água (43 mL), e trietilamina (43,6 mL) em 1,4-dioxano (300 mL) foi agitada em temperatura ambiente até EXEMPLO 173B ser dissolvido completamente. A solução foi em seguida tratada com 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida, aquecida a 90°C por 16 horas, resfriada e concentrada. 10% de metanol em diclorometano foram adicionados, e a solução foi agitada vigorosamente em temperatura ambiente até que uma suspensão fina exista e a mistura foi filtrada.

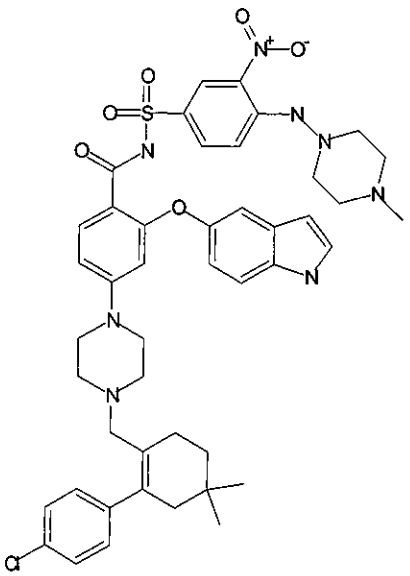


EXEMPLO 173D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida

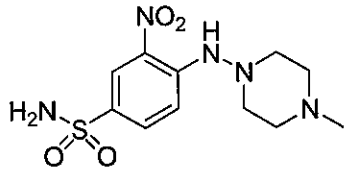
Uma mistura do EXEMPLO 26C (3,95 g), EXEMPLO 173C (2,66 g), cloridrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (2,66 g), e 4-dimetilaminopiridina (0,846 g) em diclorometano (70 mL) e acetonitrila (20 mL) foi agitada a 35°C por 24 horas, resfriada e cromatografada em sílica-gel com 0-10% de metanol em acetato de etila, em seguida 10% de metanol em 1:1 de acetato de etila/diclorometano. As frações combinadas foram concentradas, dissolvidas em 5% de metanol/acetato de etila (1,5L), e a solução foi lavada com solução de NaH_2PO_4 saturada e salmoura e seca sob Na_2SO_4, filtrada, concentrada a 300 mL, resfriada, e filtrada. A solução restante foi concentrada parcialmente e filtrada novamente para isolar mais o produto. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (brs, 1H), 10,70 (br s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,20 (br d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33

(d, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,97 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 3,04 (m, 6H), 2,75 (m, 2H), 2,14 (m, 8H), 1,95 (m, 6H), 1,66 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 174

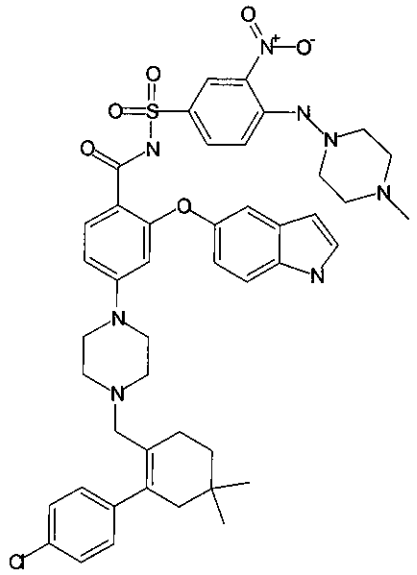
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 174A

4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

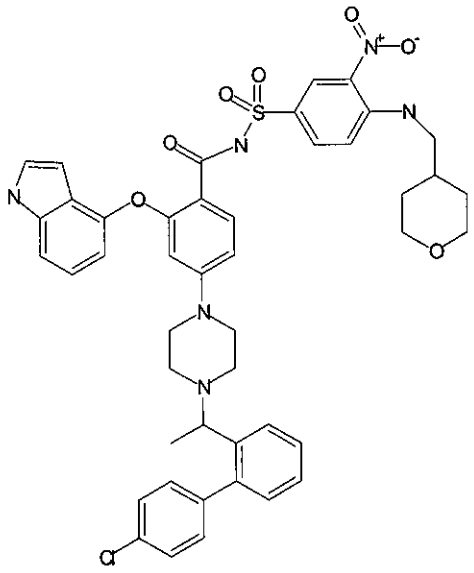
Uma mistura de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida (1 g), dicloridrato de 4-metilpiperazin-1-amina (1 g) e N^1,N^1,N^2,N^2-tetrametiletano-1,2-diamina (3 mL) em dioxano (10 mL) foi refluxada por 12 horas, resfriada em temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi adicionado a uma coluna de sílica-gel (Analogix, SF65-200g) e purificado eluindo com 1-5% de metanol/diclorometano).



EXEMPLO 174B

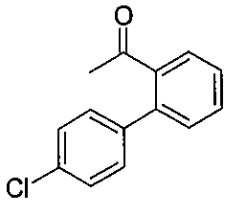
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Uma mistura do EXEMPLO 26C (0,108 g), EXEMPLO 174A (64 mg), cloridrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (0,08 g) e 4-dimetilaminopiridina (0,08 g) em diclorometano (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e concentrada. O concentrado foi adicionado a uma coluna HPLC preparativa e eluído com 20-100% de acetonitrila/água com 0,1% de ácido trifluoroacético. A solução de sal de ácido trifluoroacético foi neutralizada com $NaHCO_3$ e extraída com diclorometano. Esta solução foi lavada com $NaHCO_3$ saturado, seca sob Na_2SO_4, e filtrada e concentrada. ^1H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 2,85 (m, 12H), 2,35 (m, 4H), 2,14 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 175

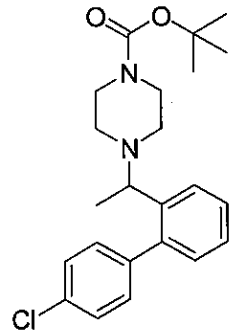
4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 175A

1-(4'-clorobifenil-2-il)etanona

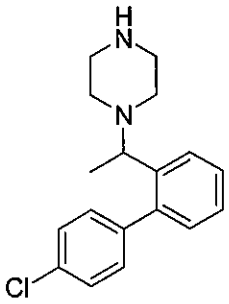
Uma mistura de 1-(2-bromofenil)etanona (3,1 g, 15,57 mmoles) 4-ácido clorofenilborônico (2,92 g), $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II)) (1,202 g) e Na_2CO_3 (3,30 g) em dimetoxietano-etanol-água (7:2:3, 50 mL) foi aquecida a 100°C por 3 horas e concentrada. O concentrado foi suspenso em diclorometano (30 mL) e o material insolúvel foi removido por filtração. O filtrado foi carregado em uma coluna de sílica-gel, eluído com 0% - 50% de diclorometano em hexano para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 175B

4-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila

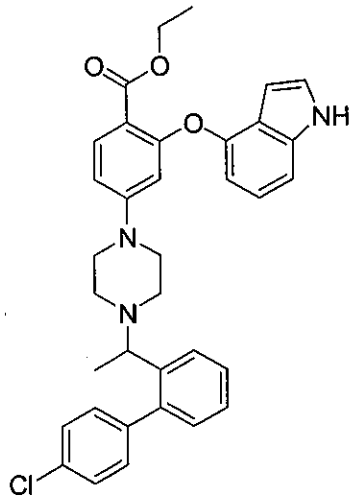
EXEMPLO 175A (1,9 g) foi dissolvido em diclorometano (3 mL) e cloreto de titânio(IV) (9,06 mL, 9,06 mmoles) foi adicionado. A solução foi resfriada a 0°C e piperazina-1-carboxilato de tert-butila (3,07 g) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas e $NaCNBH_3$ (0,828 g) em metanol (5 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e neutralizada por NaOH aquoso, e, em seguida, concentrada. Ao concentrado foi adicionado acetato de etila e o material insolúvel foi filtrado. A camada orgânica foi lavada com água e concentrada. O concentrado foi dissolvido em uma mistura de metanol-ácido trifluoroacético-dimetilsulfóxido, carregado em uma coluna C18 de fase reversa, e eluído com 0 - 80% de acetonitrila em 0,1% de ácido trifluoroacético em água durante 70 minutos.



EXEMPLO 175C

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

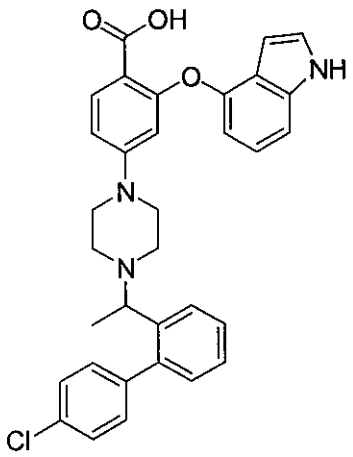
A uma solução de EXEMPLO 175B (650 mg) em diclorometano (6 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (6 mL) a 0°C. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 50 minutos e concentrada. O concentrado foi dissolvido em diclorometano, lavado com $NaHCO_3$ aquoso e a camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4, e concentrada.



EXEMPLO 175D

2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)benzoato de etila

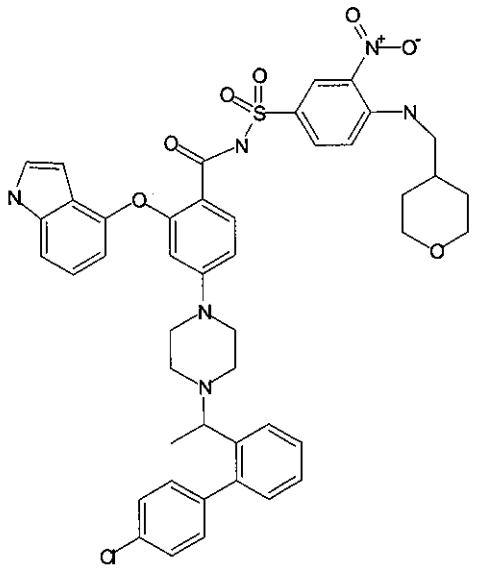
EXEMPLO 175C (193 mg) e 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-fluorobenzoato de etila (211 mg) em dimetilsulfóxido (15 mL) foram tratados com hidrogeno fosfato de potássio (168 mg) a 135°C durante a noite e resfriados. A mistura de reação foi diluída com diclorometano e lavada com água. A camada orgânica foi concentrada. O concentrado foi dissolvido em diclorometano, carregado em uma coluna de sílica-gel, eluído com 0%-10% de 10M de amônia metanol em diclorometano.



EXEMPLO 175E

Ácido 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)benzóico

EXEMPLO 175D (200 mg) em tetrahidrofurano (10 mL) e metanol (10 mL) foram tratados com 10% de NaOH (3 mL) a 50°C durante a noite e neutralizados com HCl. A mistura foi concentrada e o concentrado foi tomado em água e extraído com diclorometano. A camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e concentrada.

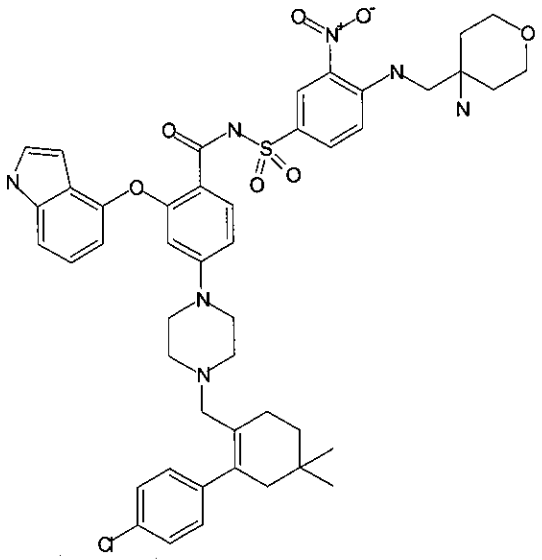


EXEMPLO 175F

4-(4-(1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-4-ilóxi)-*N*-((3-nitro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

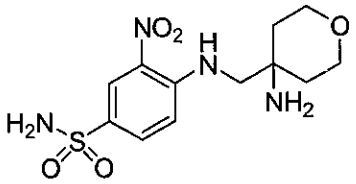
A uma mistura do EXEMPLO 175E (66 mg), 3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)benzenossulfonamida (75 mg) e 4-dimetilaminopiridina (58,4 mg) em diclorometano (5 mL) foi adicionado cloridrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (45,8 mg). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e concentrada. O concentrado foi purificado por RP HPLC (10-70% de acetonitrila em 0,1% de ácido trifluoroacético em água/70 minutos). As frações desejadas foram concentradas para remover acetonitrila e o concentrado foi diluído com diclorometano e neutralizado com $NaHCO_3$ aquoso. A

camada de diclorometano foi seca sob Na_2SO_4 e concentrada para fornecer o composto do título. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ ppm 11,31 (1 H, s), 11,25 (1 H, s), 8,62 (1 H, t), 8,50 (1 H, d), 7,68 (1 H, dd), 7,53 (2 H, d), 7,46 (2 H, d), 7,37 (1 H, t), 7,24 - 7,31 (4 H, m), 7,17 (1 H, d), 7,12 (1 H, dd), 7,07 (1 H, d), 6,96 (1 H, t), 6,69 (1 H, dd), 6,42 (1 H, d), 6,26 (2 H, s), 3,85 (2 H, dd), 3,21 - 3,33 (5 H, m), 3,01 (4 H, s), 2,29 - 2,39 (2 H, m), 2,15 - 2,22 (2 H, m), 1,83 - 1,94 (1 H, m), 1,57 - 1,68 (2 H, m), 1,22 - 1,31 (2 H, m), 1,17 (3 H, d).



EXEMPLO 176

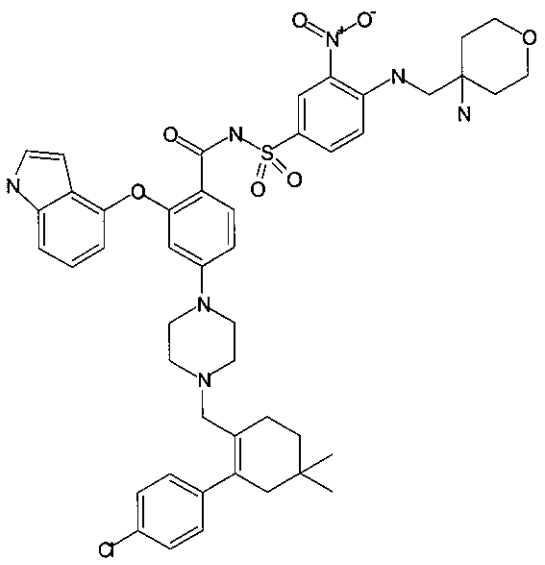
N-[(4-{[(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 176A

4-((4-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

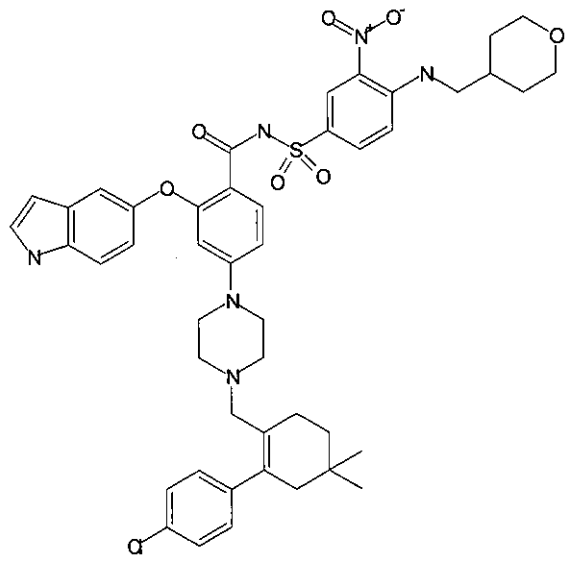
Uma mistura de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida, 4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-amina sal de ácido bis-clorídrico e trietilamina em dioxano (10 mL) foi aquecida a 110 °C durante a noite. Após resfriamento, a mistura de reação foi diluída com água (10 mL), e o sólido foi filtrado para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 176B

N-((4-(((4-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-4-ilóxi)benzamida

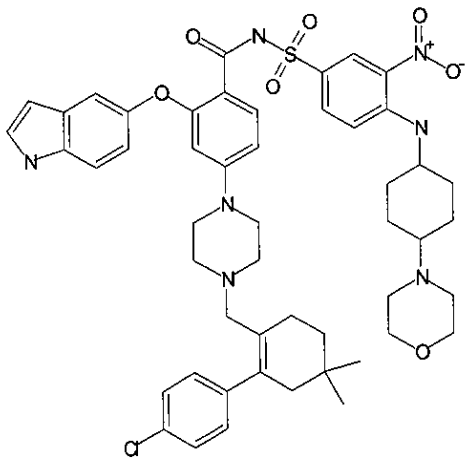
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 176A (4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida) por EXEMPLO 1G no EXEMPLO 1H. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 9,0, 1,98 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 2,59 Hz, 1H), 7,11-7,12 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 6,93 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 9,0, 1,98 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,20-6,23 (m, 2H), 3,55-3,70 (m, 6H), 2,96 (m, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,70-1,74 (m, 2H), 1,55-1,59 (m, 2H), 1,37-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 177

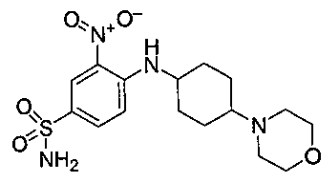
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Uma mistura do EXEMPLO 26C (2,85 g, 10 mmoles), EXEMPLO 1F (1,577 g, 5 mmoles), cloridrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (1,917 g, 10 mmoles), 4-(dimetilamino)piridina (1,222 g, 10 mmoles), e trietila amina (2,8 mL, 20 mmoles) foi tratada com CH_2Cl_2 (20 mL) e N,N-dimetilformamida (2 mL). A mistura de reação foi agitada durante a noite. O solvente foi removido, e o resíduo foi dividido entre água e acetato de etila. As camadas orgânicas foram lavadas com 1% de HCl duas vezes, em seguida com $NaHCO_3$ saturado, salmoura, secas, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa em uma coluna C18 usando um gradiente de 40-60% de acetonitrila/0,1% de TFA em água para fornecer o composto do título como o sal de trifluoroacetato. O sal de TFA foi dissolvido em diclorometano (6 ml) e lavado com 50% de $NaHCO_3$ aquoso. A camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro e concentrada para fornecer o composto do título. ^1H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,18 (s, 2H), 8,59-8,64 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d,1H), 7,03 (d, 2H), 6,8 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40)s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,24-3,32 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,12-2,17 (m, 5H), 1,68-1,94 (m, 3H), 1,61 (d, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,24-1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 178

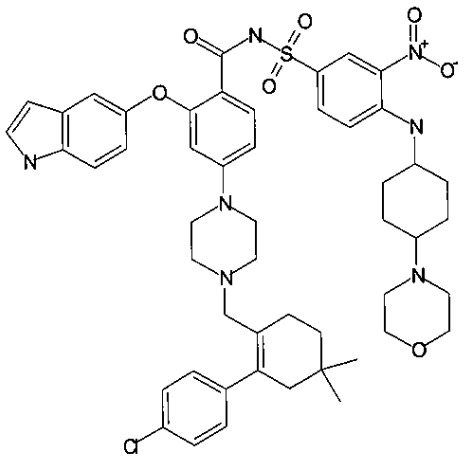
Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 178A

Trans-4-(4-morfolinociclohexilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

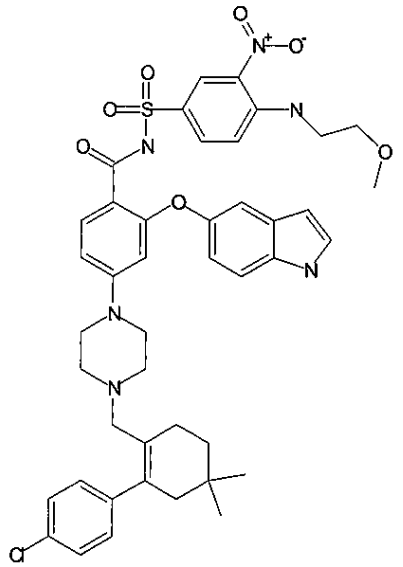
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de 4-amino-N-morfolinilpiperidina por 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 178B

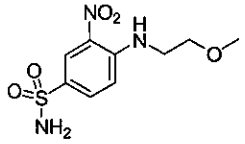
Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado como no EXEMPLO 177 através da substituição de EXEMPLO 1F por EXEMPLO 178A. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) δ 12,29 (s, 1H), 9,29 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,37 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J*=9,3, 2,3 Hz, 1H), 8,18 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,57 (m, 2H), 7,39 - 7,47 (m, 3H), 7,10 (dd, *J*=8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,05 - 7,08 (m, 2H), 6,90 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J*=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,59 - 6,63 (m, 1H), 6,55 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 3,72 - 3,78 (m, 4H), 3,33 - 3,43 (m, 1H), 2,99 - 3,09 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,46 - 2,54 (m, 4H), 2,16 - 2,29 (m, 3H), 2,09 - 2,14 (m, 4H), 2,05 (d, *J*=11,9 Hz, 2H), 1,97 (d, *J*=1,8 Hz, 2H), 1,87 (d, *J*=11,6 Hz, 2H), 1,19 - 1,42 (m, 6H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 179

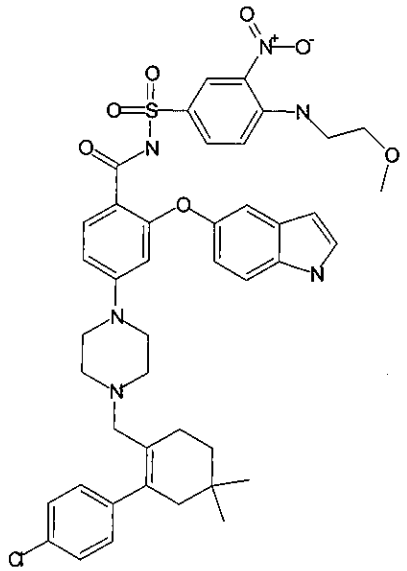
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 179A

4-(2-metoxietilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de 2-metoxietilamina por 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO IF.

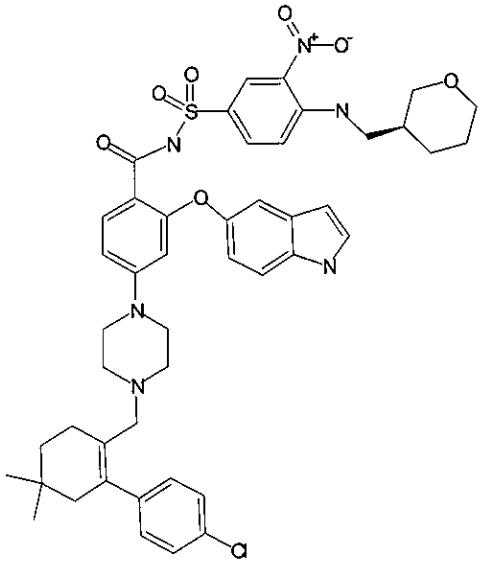


EXEMPLO 179B

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

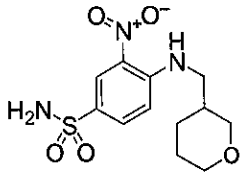
O composto do título foi preparado como no EXEMPLO 177 através da substituição de EXEMPLO 1F por EXEMPLO 179A. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,20 (br. s, 1H) 11,15 (s, 1H) 8,59 (m, 2H) 7,81 (dd, 1H) 7,50 (d, 1H) 7,36 (m, 4H) 7,08 (m, 4H) 6,85 (dd, 1H) 6,65 (dd, 1H) 6,38 (m, 1H) 6,14 (m, 1H) 3,58 (m, 4H) 3,30 (s, 3H) 3,03 (m, 4H) 2,73 (s, 2H) 2,15 (m, 6H) 1,96 (s, 2H) 1,38 (t, 2H) 0,92 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 180

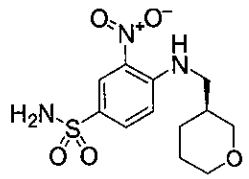
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil]amino}fenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 180A

(R)-3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metilamino)benzenossulfonamida e (S)-3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metilamino)benzenossulfonamida

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de (tetrahidro-2H-piran-3-il)metanamina por 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO IF.



EXEMPLO 180B

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

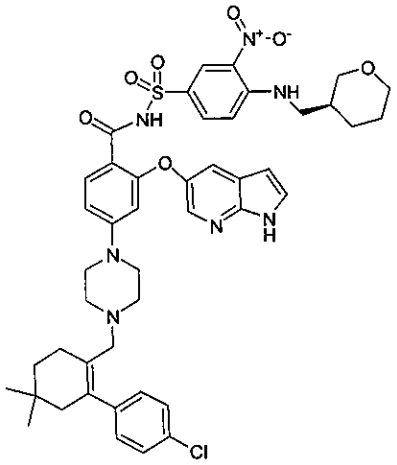
A mistura racêmica de EXEMPLO 180A foi dissolvida por SFC quiral em uma coluna AD (21 mm i.d.x 250 mm em comprimento) usando um gradiente de 10-30%, 0,1% de dietilamina metanol em CO_2 durante 15 min (temperatura do forno: 40°C; taxa de fluxo: 40 mL/min) para fornecer o composto do título.

EXEMPLO 180C

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

A mistura racêmica de EXEMPLO 180A foi dissolvida por SFC quiral em uma colu-

na AD (21 mm i.d.x 250 mm em comprimento) usando um gradiente de 10-30%, 0,1% de dietilamina metanol em CO_2 durante 15 min (temperatura do forno: 40°C; taxa de fluxo: 40 mL/min) para fornecer o composto do título.

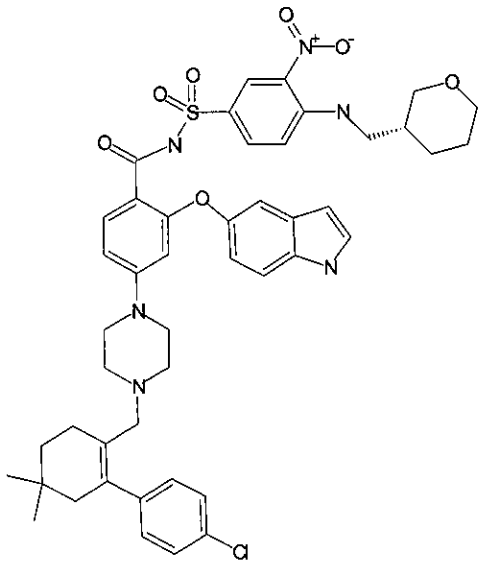


EXEMPLO 180D

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

O composto do título foi preparado como no EXEMPLO 177 através da substituição de EXEMPLO 1F por EXEMPLO 180B. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 2 H), 8,53 - 8,65 (m, 2 H), 7,80 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 3 H), 6,82 - 6,92 (m, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 3,68 - 3,82 (m, 2 H), 3,22 - 3,32 (m, 2 H), 3,13 - 3,22 (m, 1 H), 3,03 (s, 4 H), 2,72 (s, 2 H), 2,09 - 2,23 (m, 6 H), 1,78 - 1,98 (m, 4 H), 1,56 - 1,66 (m, 1 H), 1,43 - 1,51 (m, 1 H), 1,37 (t, 2 H), 1,22 - 1,33 (m, 1 H), 0,92 (s, 6 H).

ABS

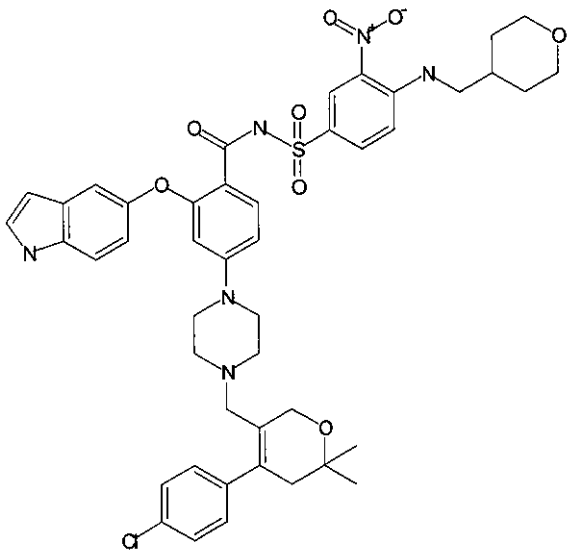


EXEMPLO 181

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-

ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

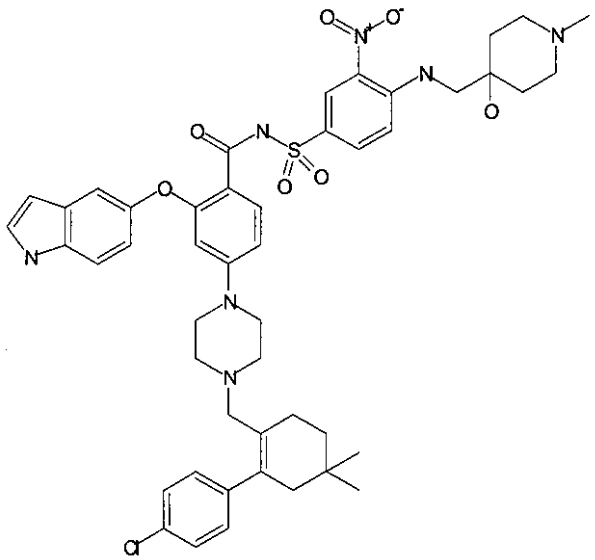
O composto do título foi preparado como no EXEMPLO 177 através da substituição de EXEMPLO 1F por EXEMPLO 180C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 2 H), 8,53 - 8,65 (m, 2 H), 7,80 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 3 H), 6,82 - 6,92 (m, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 3,68 - 3,82 (m, 2 H), 3,22 - 3,32 (m, 2 H), 3,13 - 3,22 (m, 1 H), 3,03 (s, 4 H), 2,72 (s, 2 H), 2,09 - 2,23 (m, 6 H), 1,78 - 1,98 (m, 4 H), 1,56 - 1,66 (m, 1 H), 1,43 - 1,51 (m, 1 H), 1,37 (t, 2 H), 1,22 - 1,33 (m, 1 H), 0,92 (s, 6 H).



EXEMPLO 182

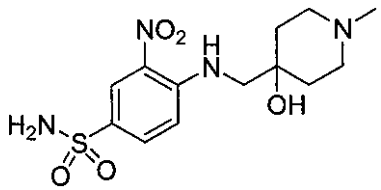
4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado como no EXEMPLO 177 através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 150C. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (br s, 1H), 11,17(s, 1H), 8,63 (t, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,36 (m, 3 H), 7,13 (m, 2 H), 6,86 (dd, 1 H), 6,66 (dd, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,15 (d, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 3,85 (m, 3 H), 3,50 (m, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 3,24 (m, 4 H), 3,02 (m, 4 H), 2,82 (m, 2 H), 2,16 (m, 2 H), 1,61 (m, 3 H), 1,25 (m, 4 H), 1,17 (s, 6 H).



EXEMPLO 183

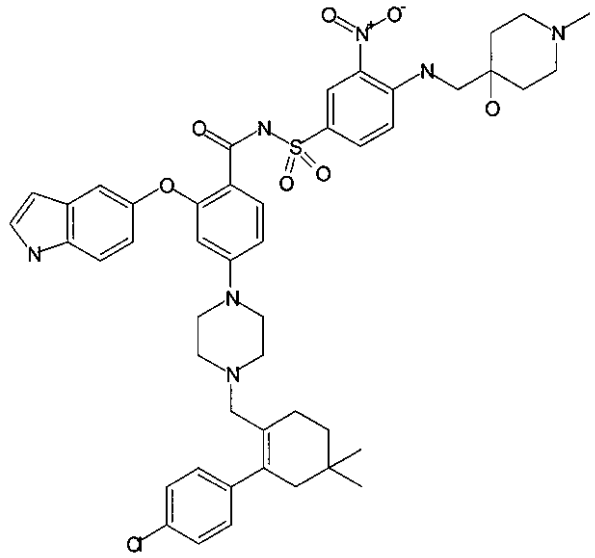
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-hidróxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 183A

4-((4-hidróxi-1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 4-(aminometil)-1-metilpiperidin-4-ol por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.

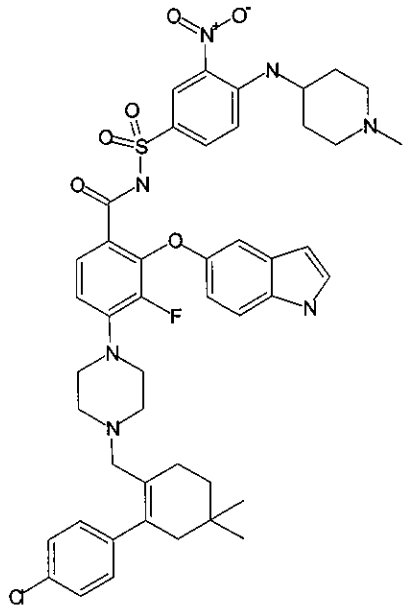


EXEMPLO 183B

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

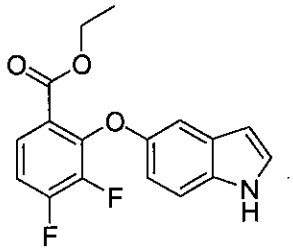
hidróxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 183A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,46-8,48 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,32-7,34 (m, 5H), 6,97-7,05 (m, 5H), 6,74-6,76 (m, 1H), 6,55-6,57 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,10 (s, 1H), 3,14-3,17 (m, 2H), 2,95 (br, 5H), 2,71 (br, 2H), 2,14-2,17 (m, 6H), 1,95 (br s, 2H), 1,70 (br, 4H), 1,36-1,39 (m, 2H), 1,24-1,26 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 184

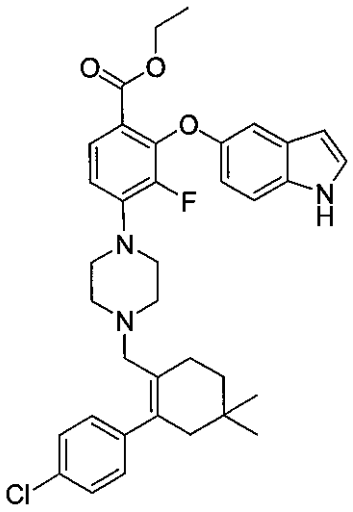
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-3-flúor-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 184A

2-(1H-indol-5-ilóxi)-3,4-difluorobenzoato de etila

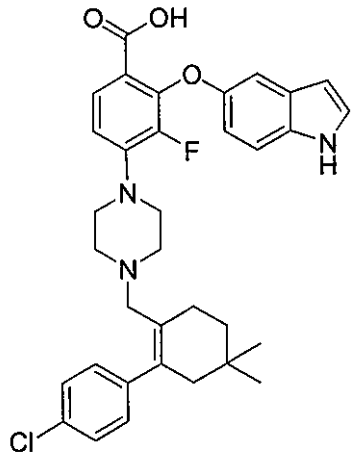
O composto do título foi preparado através da substituição de 2,3,4-trifluorobenzoato de etila por 2,4-difluorobenzoato de etila e 5-hidroxiindol por 5-hidroxiindazol no EXEMPLO 20A.



EXEMPLO 184B

2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoato de etila

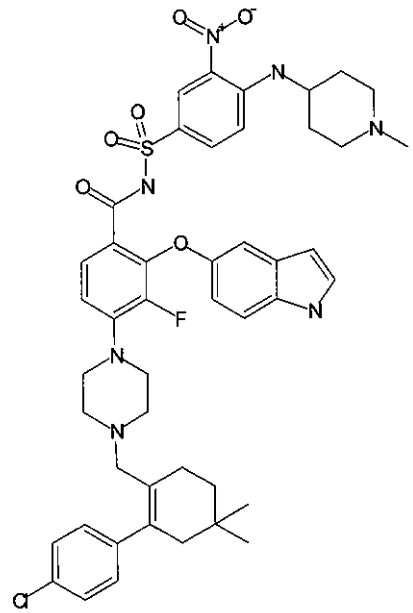
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 184A por EXEMPLO 20A no EXEMPLO 20D.



EXEMPLO 184C

Ácido 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzóico

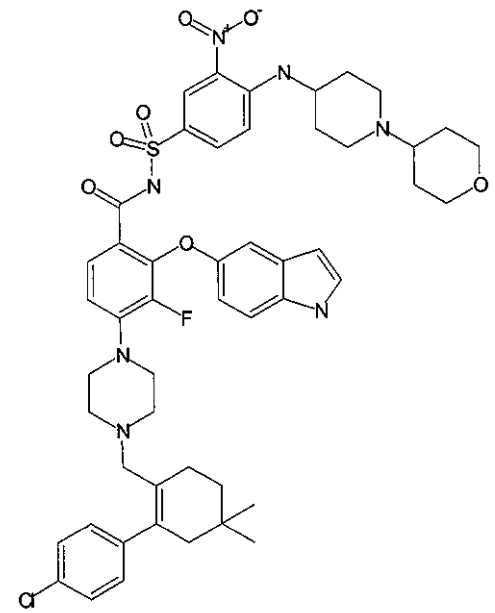
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 184B por EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.



EXEMPLO 184D

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

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 184C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 21A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 10,98 (br s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,28 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,74 (dd, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,06 (m, 3H), 2,97 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

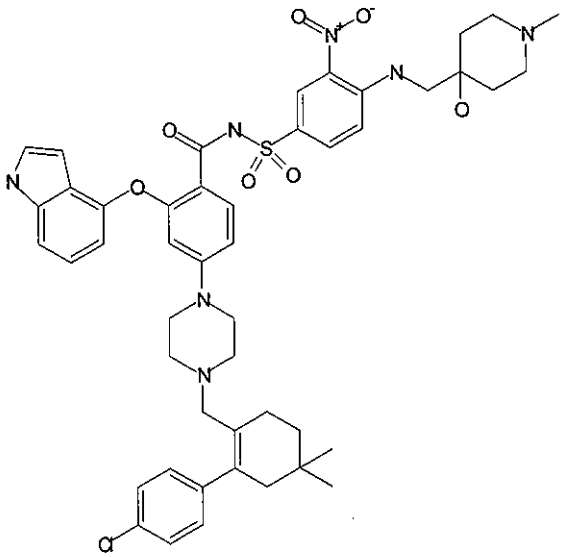


EXEMPLO 185

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

indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 184C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 173C por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 10,98 (br s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,26 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,77 (dd, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,90 (dd, 2H), 3,57 (m, 5H), 3,30 (dd, 2H), 3,06 (m, 3H), 2,94 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

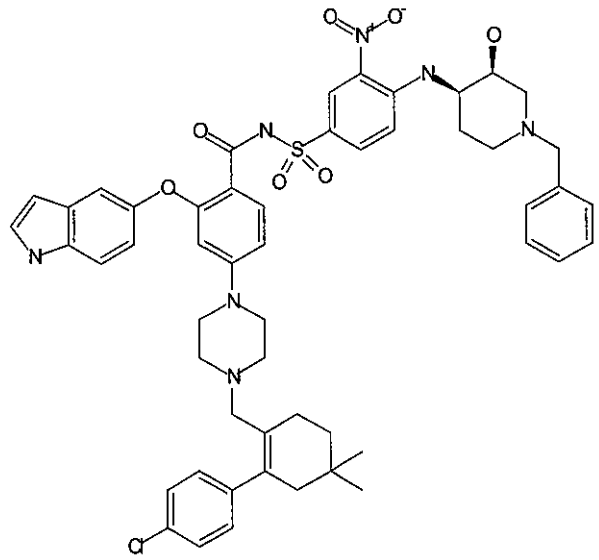


EXEMPLO 186

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-hidróxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

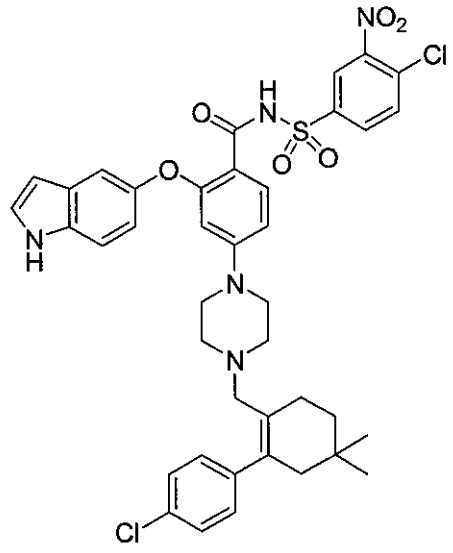
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 183A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,01-7,05 (m, 3H), 6,92 (t, 1H), 6,61-6,62 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,95 (br s, 6H), 2,71 (br s, 2H), 2,62 (br, 3H), 2,16 (br s, 6H), 1,95 (br s, 2H), 1,72 (br, 4H), 1,37-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 187

N-[(4-{[(3S,4R)-1-benzil-3-hidroxipiperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

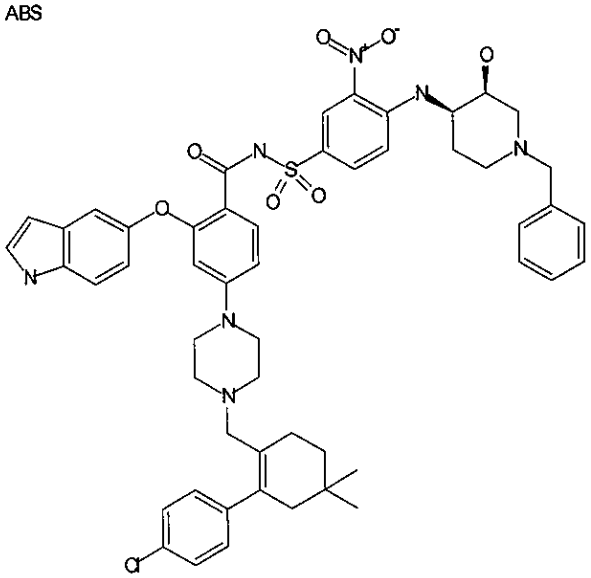


EXEMPLO 187A

2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-(4-cloro-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G.

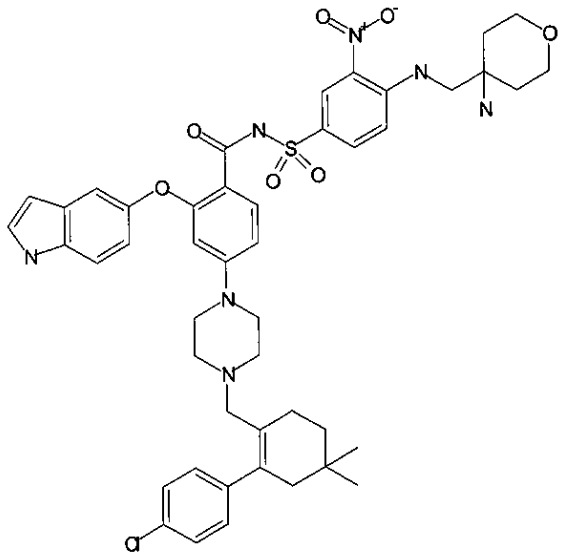
ABS



EXEMPLO 187B

N-[(4-{[(3S,4R)-1-benzil-3-hidroxipiperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

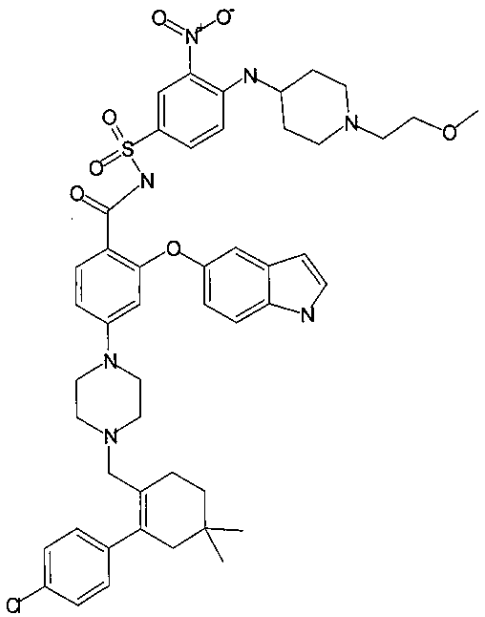
Uma mistura do EXEMPLO 187A (0,158 g), (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico (0,049 g), e trietilamina (0,1 mL) em dioxano (2 mL) foi aquecida a 100°C durante a noite. O solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido novamente em 1:1 de metanol:dimetilsulfóxido (3 mL). O mesmo foi em seguida purificado por HPLC preparativa de fase reversa. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa em uma coluna C18 usando um gradiente de 20-80% de acetonitrila/0,1% de TFA em água. As frações desejadas foram coletadas, e o solvente orgânico foi parcialmente removido sob pressão reduzida. A mistura resultante foi tratada com mistura de $NaHCO_3$ aquoso saturado. A mesma foi em seguida extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas para fornecer o produto desejado. ^1H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,29-7,41 (m, 9H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,21-5,22 (br s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,62 (br s, 2H), 3,01 (br s, 4H), 2,71-2,82 (m , 4H), 2,12-2,15 (m, 7H), 1,94 (br s, 2H), 1,81 (br s, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 188

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

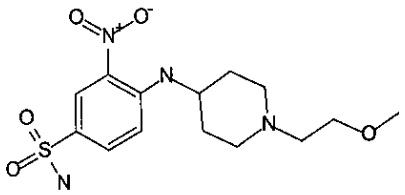
O composto do título foi preparado através da substituição de 4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-amina por ácido (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol clorídrico no EXEMPLO 187B. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,32-7,36 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,03-7,05 (m, 3H), 6,77 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,61-3,70 (m, 4H), 3,53 (br s, 2H), 2,97 (br, 4H), 2,71 (br, 2H), 2,16 (br s, 6H), 1,94 (br s, 2H), 1,67-1,72 (m, 2H), 1,52-1,57 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 189

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-

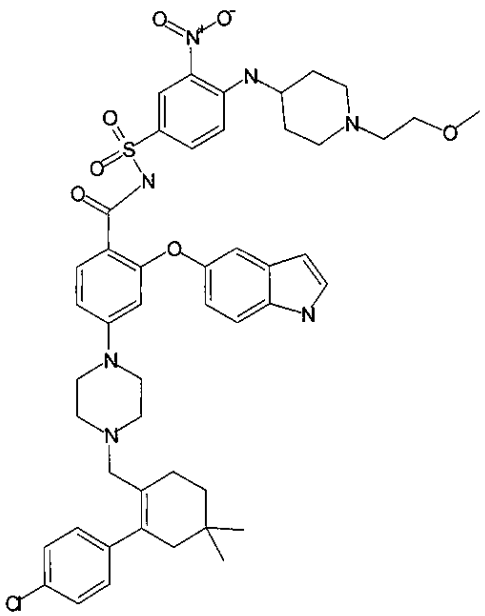
ilóxi)-N-[(4-{[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 189A

4-[1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamino]-3-nitro-benzenossulfonamida

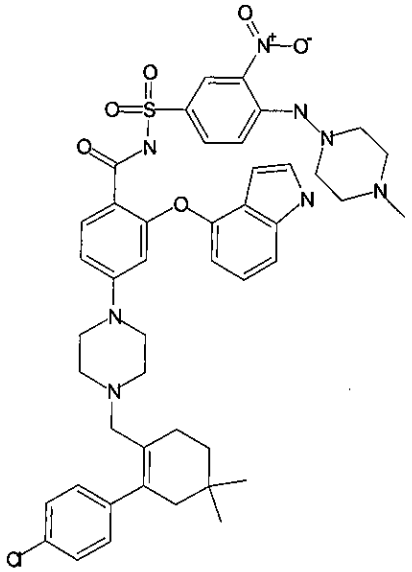
1-(2-Metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina (2,01 g) e trietilamina (3,24 mL, 2,35 g) foram adicionadas a 1,4-dioxano (60 mL). 4-Cloro-3-nitrobenzenossulfonamida (2,50 g) foi adicionada, e a mistura foi aquecida a 90°C por 16 horas. A mistura foi resfriada e o material purificado por cromatografia de coluna flash em sílica-gel usando 10% de metanol em diclorometano.



EXEMPLO 189B

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

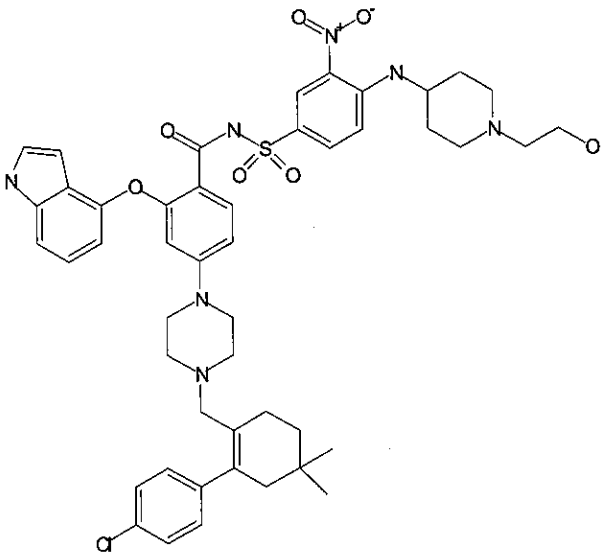
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 189A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,12 (br s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,08-7,05 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,61, (dd, 1H), 6,36 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,50 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,99 (m, 6H), 2,71 (br s, 4H), 2,16 (m, 6H), 2,02-1,90 (m, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 190

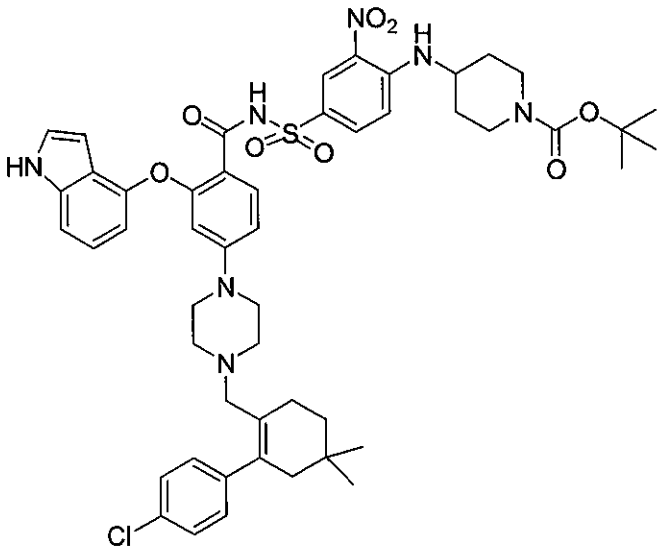
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 174A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,21 (br s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,25 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,87 (m, 5H), 2,72 (m, 2H), 2,33 (m, 4H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 191

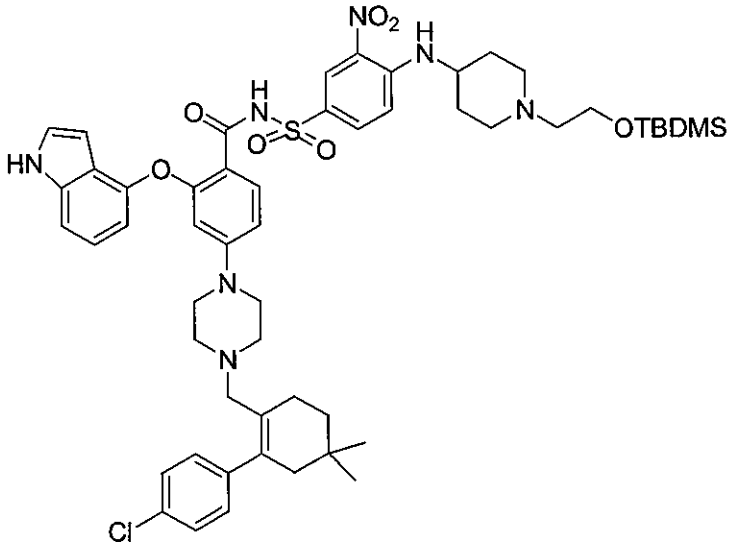
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 191A

4-(4-(N-(2-(1*H*-indol-4-ilóxi)-4-(-4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)piperidina-1-carboxilato de tert-butila

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 157A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G, exceto 5-7% de metanol em CH_2Cl_2 foram usados para a cromatografia.

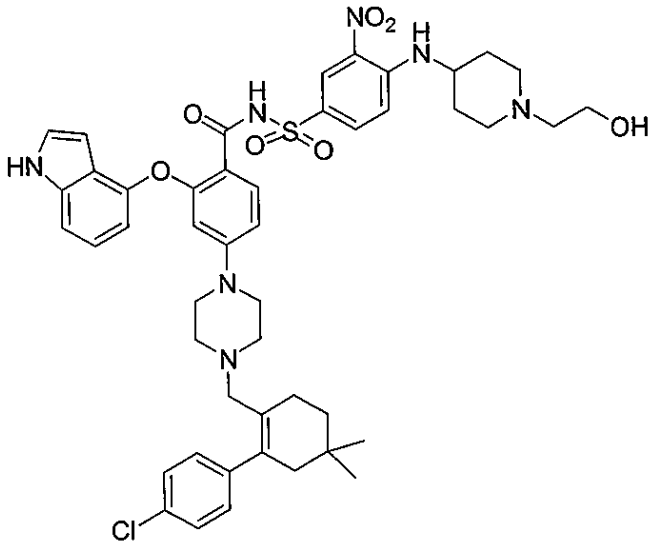


EXEMPLO 191B

2-(1*H*-indol-4-ilóxi)-N-(4-(1-(2-(*tert*-butildimetilsililóxi)etil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(-4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

EXEMPLO 191A (400 mg) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2,5 mL) e 4*N* de HCl em dioxano (2,5 mL), em seguida agitado em temperatura ambiente por 30 minutos. A reação foi concentrada e, em seguida, dividida entre CH_2Cl_2 e $NaHCO_3$ aquoso saturado. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sob Na_2SO_4. Após filtração e concentração, a ami-

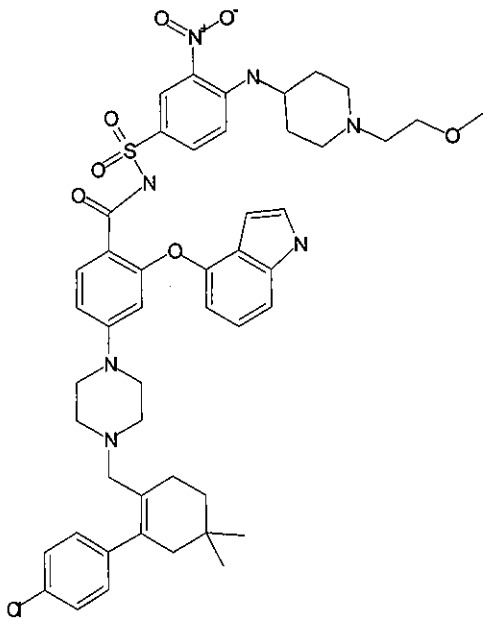
na bruta resultante foi transformada em pasta fluida em CH_2Cl_2 (2,5 mL) e (*tert*-butildimetilsililóxi)acetaldeído (73 mg) foi adicionado. Após agitar por 15 minutos, triacetoxiborohidreto de sódio (400 mg) foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sob Na_2SO_4. O produto foi purificado usando cromatografia em coluna usando 1,0-2,5% de metanol em CH_2Cl_2



EXEMPLO 191C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

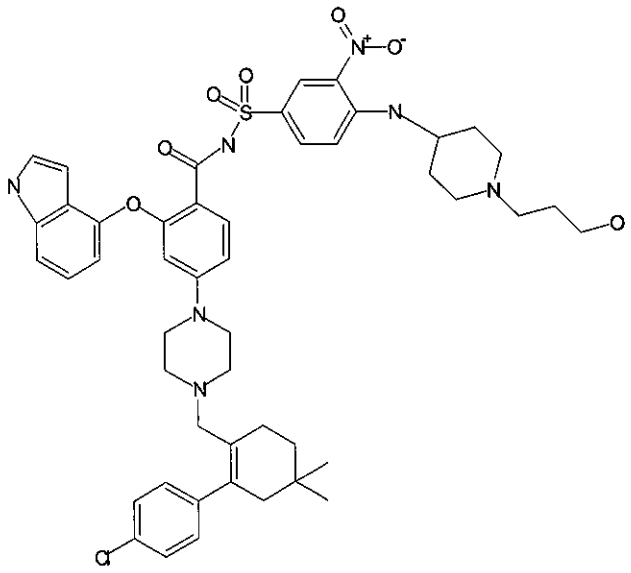
EXEMPLO 191B (46 mg) foi dissolvido em tetrahidrofurano (0,8 mL), em seguida 1,0*M* de fluoreto de tetrabutil amônio em 95/5 de tetrahidrofurano/H_2O (0,075 mL) foi adicionado e a reação agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi concentrada e purificada com cromatografia em coluna usando 2-6% de metanol em CH_2Cl_2. ^1H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,15 (br s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,13 (br d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,03 (m, 3H), 6,93 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,75 (br s, 1H), 3,61 (br s, 2H), 3,40 (br s, 2H), 3,10 (br s, 2H), 2,98 br s, 4H), 2,78 (br s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (br m, 6H), 2,00 (br d, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,72 (br s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 194

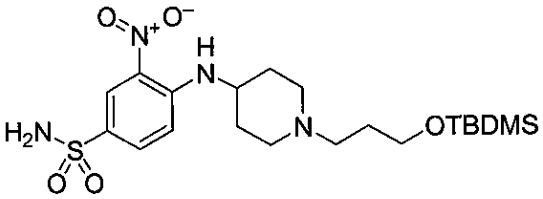
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 189A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,19 (br s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07-7,02 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 6,66, (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,24 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,52 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,00 (m, 6H), 2,79 (m, 2H), 2,72 (br s, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,04-1,93 (m, 6H), 1,68 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 195

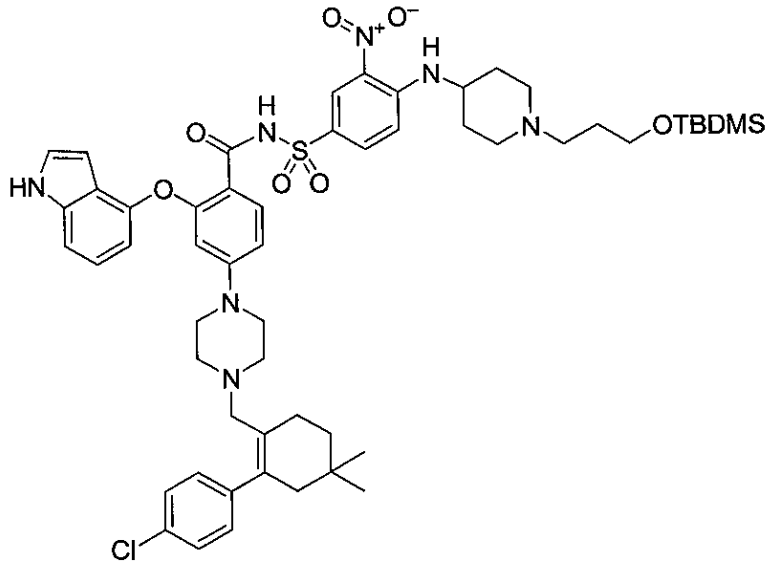
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 195A

4-(1-(3-(tert-butildimetilsililóxi)propil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

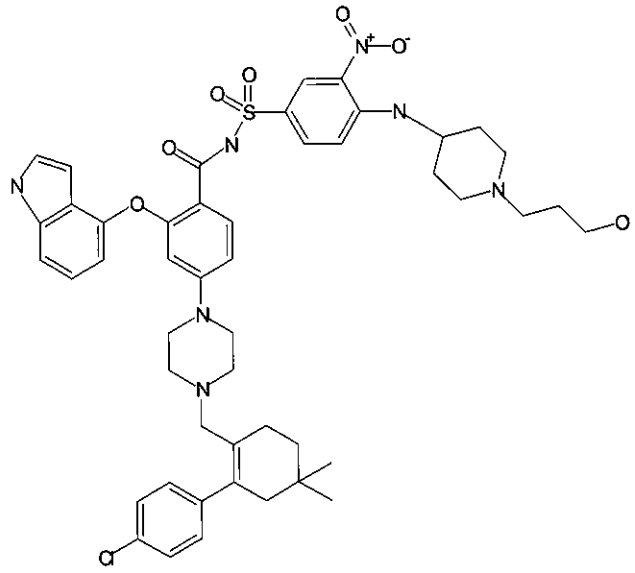
Uma mistura do EXEMPLO 157B (300 mg), (3-bromopropóxi)(tert-butil)dimetilsilano (304 mg) e carbonato de césio (967 mg) foi suspensa em N,N-dimetilformamida anidra (5 mL). A mistura de reação foi aquecida a 70°C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sob sulfato de sódio anidro, e concentrada. O material bruto foi purificado usando purificação de coluna flash com 3-10% de metanol/diclorometano para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 195B

2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-(4-(1-(3-(tert-butildimetilsililóxi)propil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

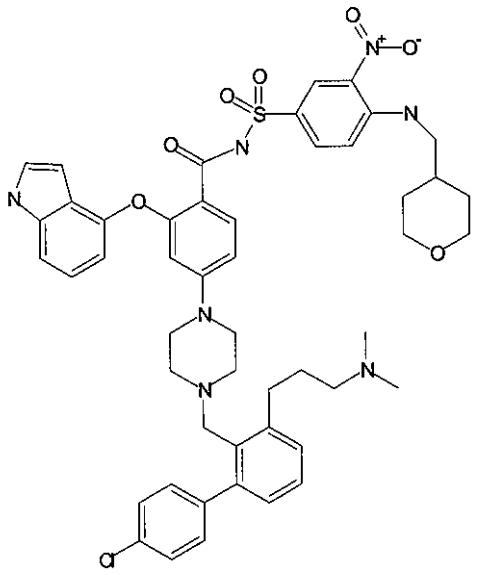
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 195A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 195C

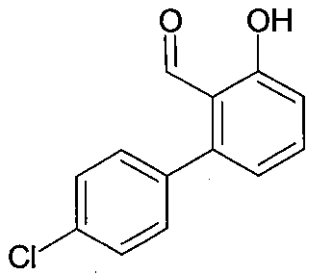
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

Uma mistura do EXEMPLO 195B (180 mg) em tetrahidrofurano anidro (1mL) e fluoreto de tetrabutil amônio (0,5 mL de 1M em tetrahidrofurano) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa em uma coluna C18 usando um gradiente de 40-70% de acetonitrila/0,1% de ácido trifluoroacético em água para fornecer o composto do título como o sal de trifluoroacetato. O sal de ácido trifluoroacético foi dissolvido em diclorometano (6 ml) e lavado com 50% de $NaHCO_3$ aquoso. A camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada, e concentrada para fornecer o composto do título. ^1H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,22 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,17 (m, 4H), 1,97 (m, 4H), 1,69 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 196

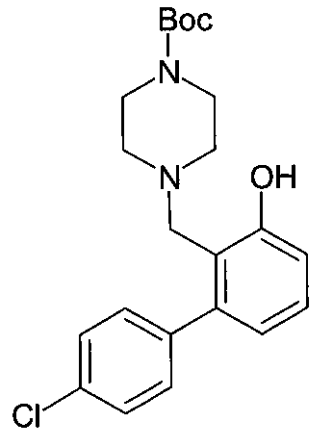
4-[4-({4'-cloro-3-[3-(dimetilamino)propil]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 196A

4'-cloro-3-hidroxibifenil-2-carbaldeído

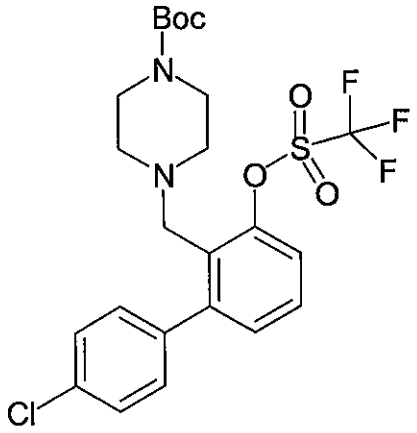
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175A através da substituição de 1-(2-bromofenil)etanona por 2-bromo-6-hidroxibenzaldeído.



EXEMPLO 196B

4-((4'-cloro-3-hidroxibifenil-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila

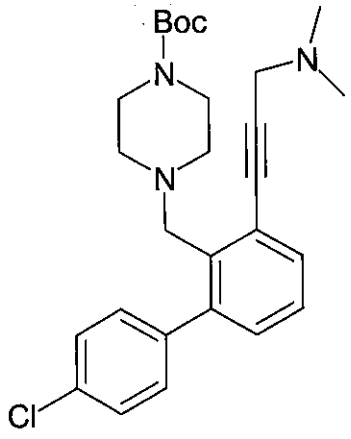
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 1A através da substituição de 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído por EXEMPLO 196A.



EXEMPLO 196C

4-((4'-cloro-3-(trifluorometilsulfonilóxi)bifenil-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila

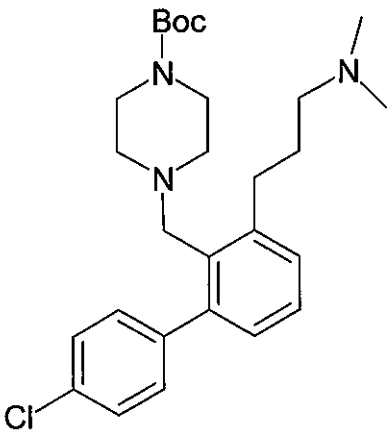
A uma mistura do EXEMPLO 196B (390 mg) em piridina (5 ml) a 0°C foi adicionado em gotas anidrido de trifluorometanossulfônico (0,326 ml). A mistura de reação foi agitada em um banho de gelo durante 1 hora e diluída com acetato de etila. A mistura resultante foi lavada com salmoura consideravelmente e a camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4, filtrada, e concentrada para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 196D

4-((4'-cloro-3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)bifenil-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila

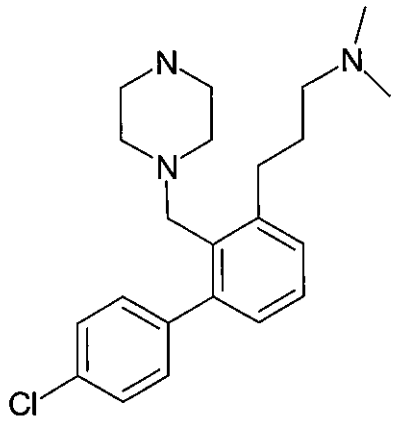
A uma mistura do EXEMPLO 196C (380 mg), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (0,227 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (123 mg) e trietilamina (0,492) em N,N-dimetilformamida (1,5 ml) foram adicionados iodeto de cobre(I) (27,1 mg) e ^tBuNI (394 mg). A mistura de reação foi aquecida a 100°C por 4 horas, resfriada e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, eluindo com uma mistura de metanol, diclorometano e trietil amina para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 196E

4-((4'-cloro-3-(3-(dimetilamino)propil)bifenil-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila

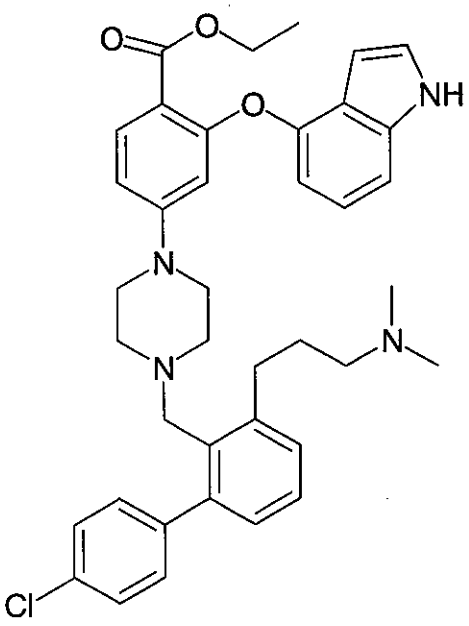
EXEMPLO 196D (200 mg) em metanol (8 ml) foi tratado com óxido de platina(IV) (29,1 mg) sob atmosfera de H_2 durante a noite. O material insolúvel foi filtrado e o filtrado foi concentrado para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 196F

3-(4'-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-3-il)-N,N-dimetilpropan-1-amina

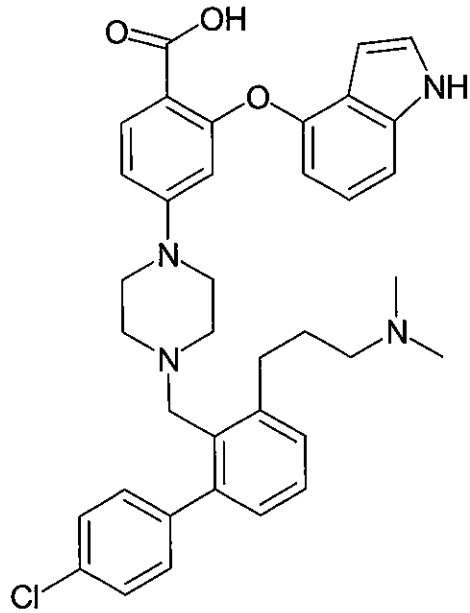
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175C através da substituição de EXEMPLO 175B por EXEMPLO 196E.



EXEMPLO 196G

2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(3-(dimetilamino)propil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etila

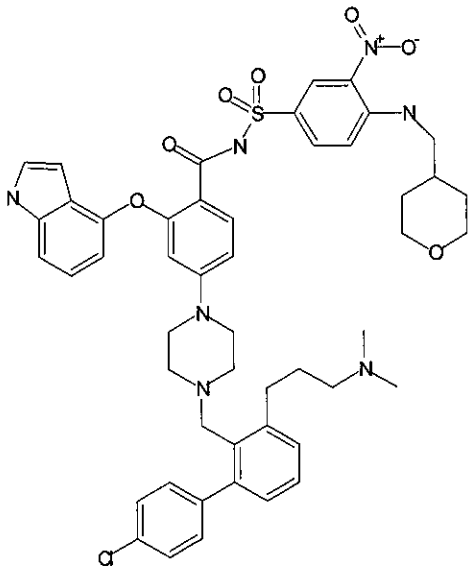
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175D através da substituição de EXEMPLO 175C por EXEMPLO 196F.



EXEMPLO 196H

Ácido 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(3-(dimetilamino)propil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzóico

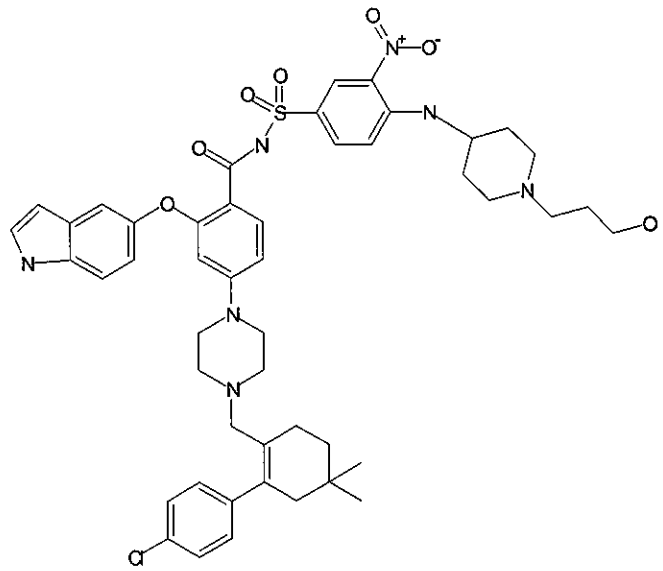
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175E através da substituição de EXEMPLO 175D por EXEMPLO 196G.



EXEMPLO 196I

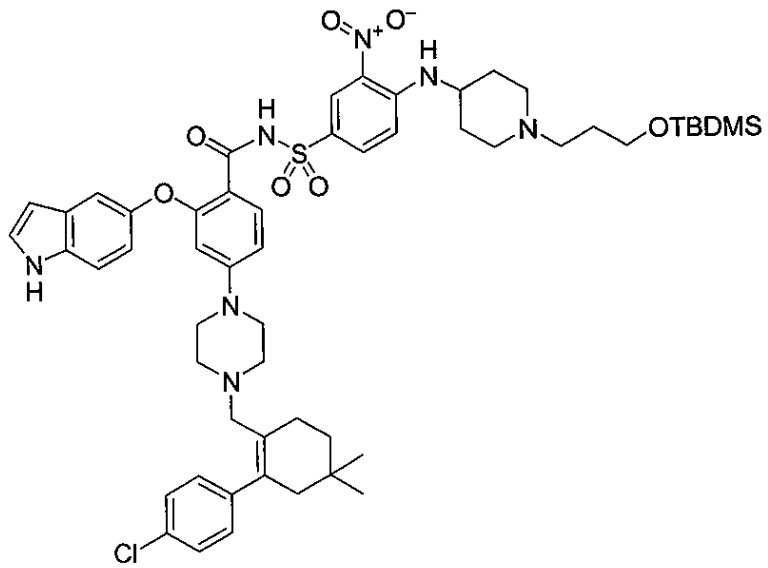
4-[4-({4'-cloro-3-[3-(dimetilamino)propil]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175F através da substituição de EXEMPLO 175E por EXEMPLO 196H. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,38 - 8,44 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,19 - 7,29 (m, 5H), 7,07 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,87 - 6,93 (m, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,22 - 3,29 (m, 4H), 2,87 (s, 6H), 2,69 - 2,75 (m, 2H), 2,59 (s, 5H), 2,14 (s, 4H), 1,83 - 1,92 (m, 3H), 1,56 - 1,65 (m, 2H), 1,19 - 1,31 (m, 4H), 0,81 - 0,90 (m, 1H)



EXEMPLO 197

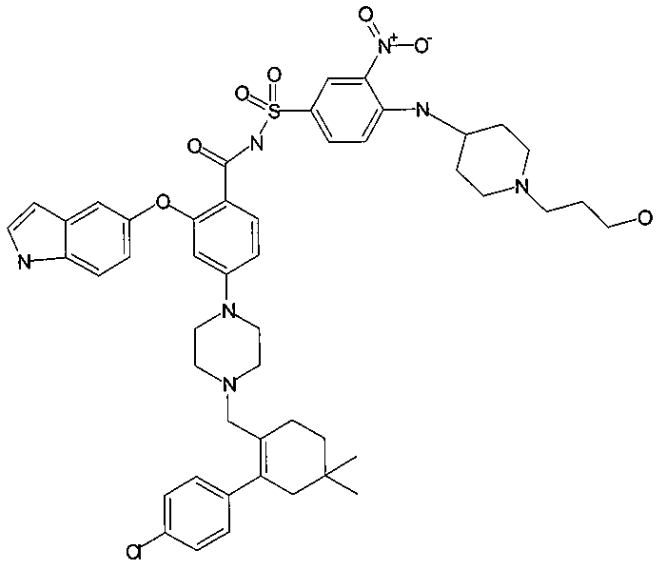
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 197A

2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-(4-(1-(3-(tert-butildimetilsililóxi)propil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 195A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.

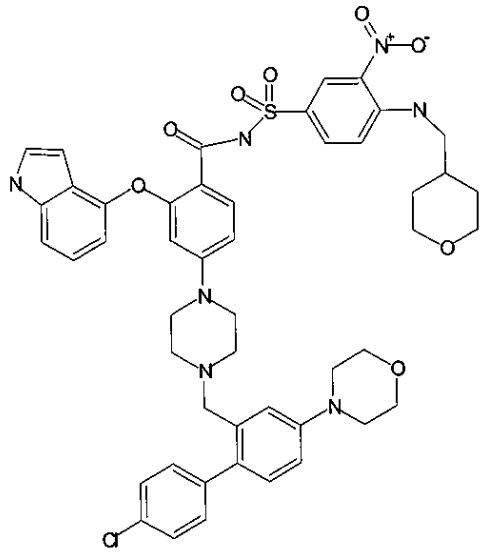


EXEMPLO 197B

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

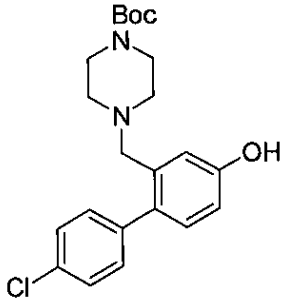
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 197A por EXEMPLO 195B no EXEMPLO 195C. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,07 (bs, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,02 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,46 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 2,98 (m, 4H),

2,68 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,16 (m, 6H), 1,97 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 198

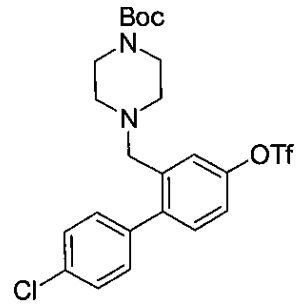
4-{4-[(4'-cloro-4-morfolin-4-il-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 198A

4-((4'-cloro-4-hidroxibifenil-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila

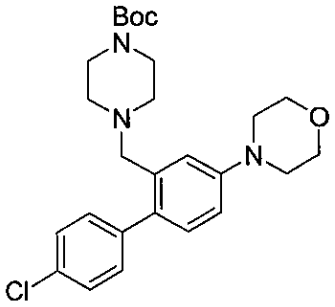
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 125A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído no EXEMPLO 1A.



EXEMPLO 198B

4-((4'-cloro-4-(trifluorometilsulfonilóxi)bifenil-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila

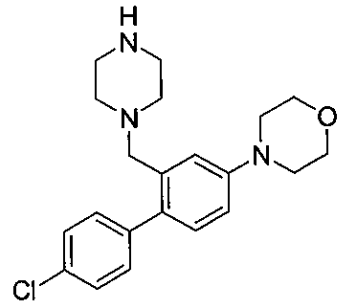
Uma mistura do EXEMPLO 198A (3,0 g), anidrido de trifluorometanossulfônico (3,14 g) em mistura de piridina anidra (50 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sob sulfato de sódio anidro e concentrada. O resíduo foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.



EXEMPLO 198C

4-((4'-cloro-4-morfolinobifenil-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila

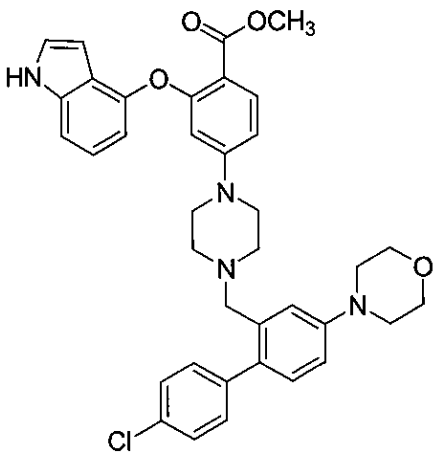
Uma suspensão de EXEMPLO 198B (500 mg), morfolina (80 mg), acetato de paládio (II) (22 mg), bifenil-2-ildi-tert-butilfosfina (50 mg) e carbonato de césio (427 mg) em tetra-hidrofurano anidro (6 mL) foi aquecida a 50°C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por purificação de coluna flash com 30-50% de acetato de etila/hexano para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 198D

4-(4'-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-4-il)morfolina

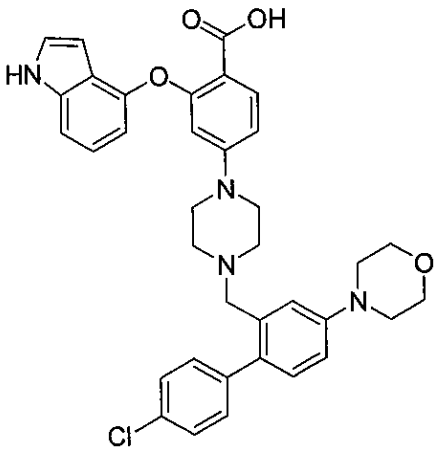
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 198C por EXEMPLO 1A no EXEMPLO 1B.



EXEMPLO 198E

2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-4-morfolinobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metila

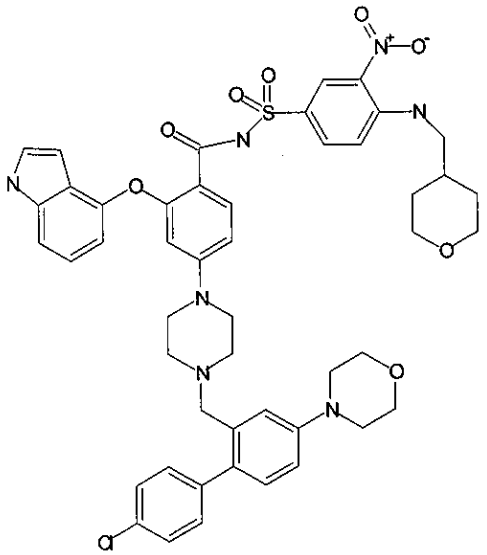
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 24F por EXEMPLO 20A e EXEMPLO 198D por EXEMPLO 20C no EXEMPLO 20D.



EXEMPLO 198F

Ácido 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-4-morfolinobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzóico

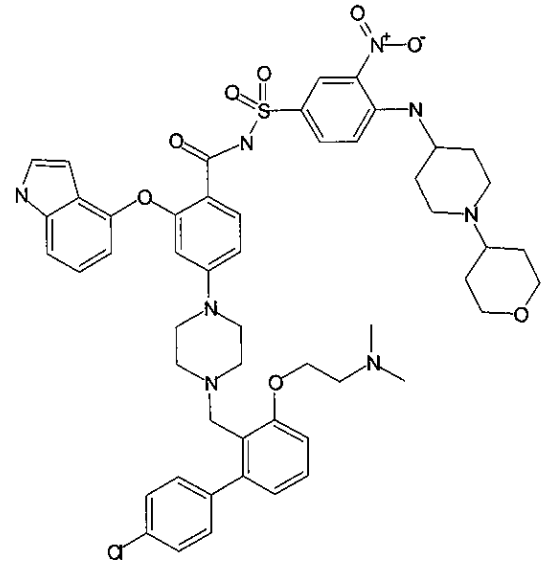
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 198E por EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.



EXEMPLO 198G

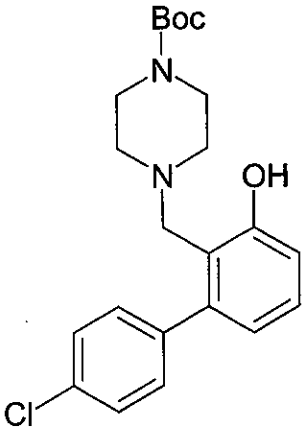
4-{4-[(4'-cloro-4-morfolin-4-il-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 198F por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,26 (bs, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 7,02 (m, 6H), 6,73 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,30 (m, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,24 (m, 6H), 3,10 (m, 8H), 2,29 (m, 4H), 1,89 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).



EXEMPLO 199

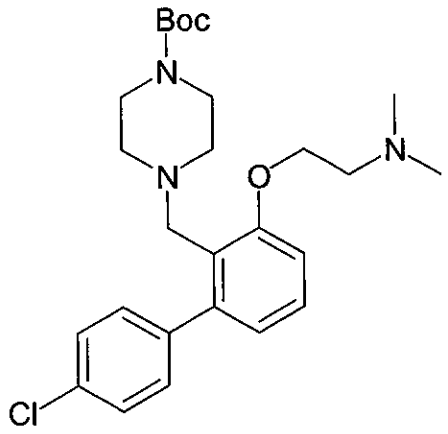
4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etóxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 199A

4-((4'-cloro-3-hidroxibifenil-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila

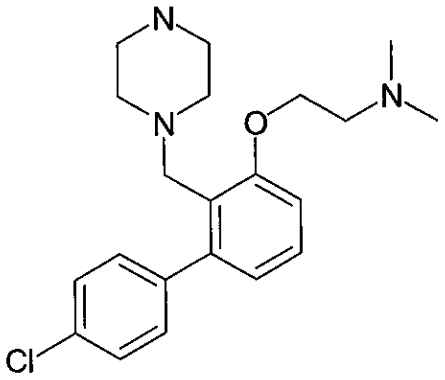
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 1A através da substituição de EXEMPLO 27C por EXEMPLO 196A.



EXEMPLO 199B

4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)bifenil-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila

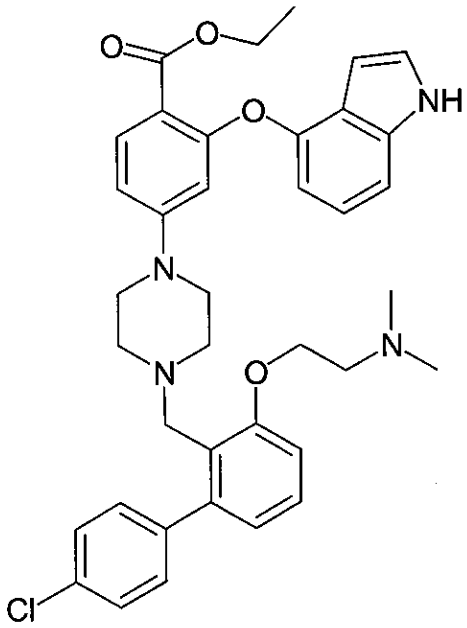
A uma mistura do EXEMPLO 199A (1,5 g) em N,N-dimetilformamida (20 ml) foram adicionados 60% de hidreto de sódio (0,596 g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e sal de cloridrato de cloreto de dimetilaminoetila (1,073 g) foi adicionado. Após a mistura resultante ser agitada durante a noite, 60% de hidreto de sódio adicional (0,596 g) e sal de cloridrato de cloreto de dimetilaminoetila (1,073 g) foram adicionados. A mistura de reação foi ainda agitada durante a noite, diluída com acetato de etila e lavada com água, $NaHCO_3$ saturado e salmoura. A camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4, filtrada, e concentrada para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 199C

2-(4'-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-3-ilóxi)-N,N-dimetiletanamina

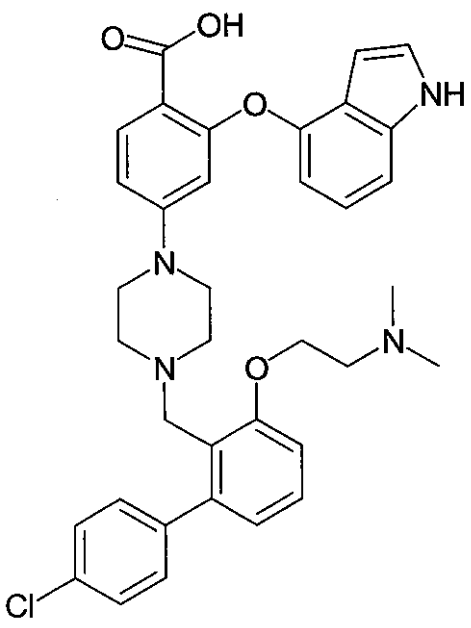
A uma mistura do EXEMPLO 199B (2 g) em diclorometano (10 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (10 ml) a 0°C. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e concentrada. O resíduo foi carregado em uma coluna C18, e eluído com 0- 50%, 0,1% de ácido trifluoroacético/água em acetonitrila. O composto do título foi obtido como um sal de ácido trifluoroacético.



EXEMPLO 199D

2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etila

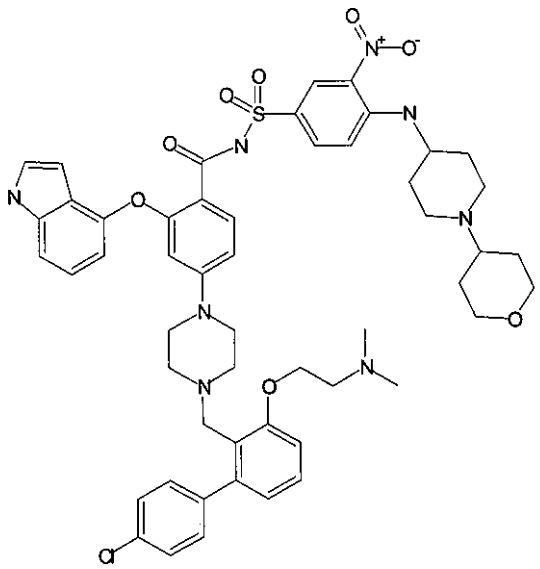
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175D através da substituição de EXEMPLO 175C por EXEMPLO 199C.



EXEMPLO 199E

Ácido 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzóico

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175E através da substituição de EXEMPLO 175D por EXEMPLO 199D.

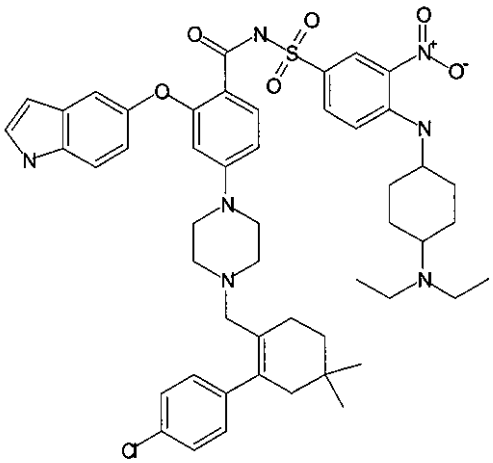


EXEMPLO 199F

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

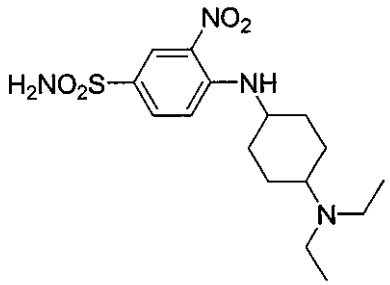
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175F através da substituição de EXEMPLO 175E e EXEMPLO 1F por EXEMPLO 199E e EXEMPLO 173C, respectivamente. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,06

(dd, 2H), 6,89 - 6,97 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,24 (dd, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,90 (dd, 2H), 3,53 - 3,73 (m, 2H), 3,22 - 3,32 (m, 4H), 2,93 (s, 6H), 2,34 - 2,46 (m, 7H), 2,29 (s, 5H), 1,97 (d, 2H), 1,73 (d, 2H), 1,41 - 1,62 (m, 4H).



EXEMPLO 201

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



EXEMPLO 201A

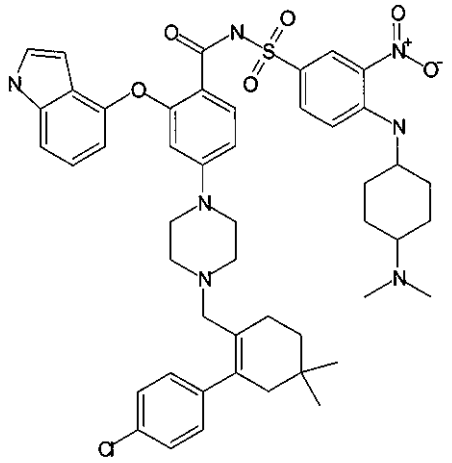
4-(4-(dietilamino)ciclohexilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de N^1,N^1-dietilciclohexano-1,4-diamina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A.

EXEMPLO 201B

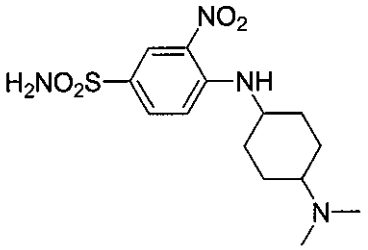
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(dietilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 201A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) δ ppm 12,28 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,29 - 8,38 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 7,52 - 7,57 (m, 2H), 7,40 - 7,47 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,31 - 3,42 (m, 1H), 3,00 - 3,08 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,54 - 2,61 (m, 1H), 2,51 (q, 4H), 2,21 - 2,28 (m, 2H), 2,08 - 2,15 (m, 4H), 2,04 (d, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,81 (d, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,29 - 1,36 (m, 2H), 1,17 - 1,28 (m, 2H), 1,05 (t, 6H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 202

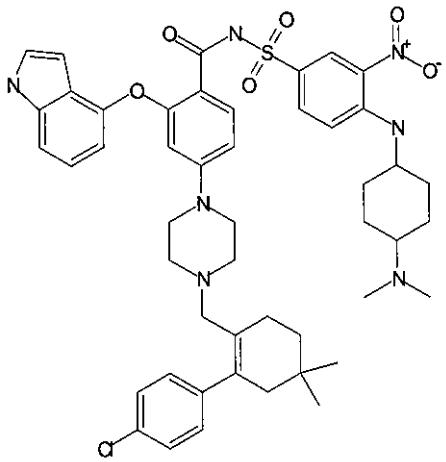
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(dimetilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 202A

4-(4-(dimetilamino)ciclohexilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de N^1,N^1-dimetilciclohexano-1,4-diamina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A.

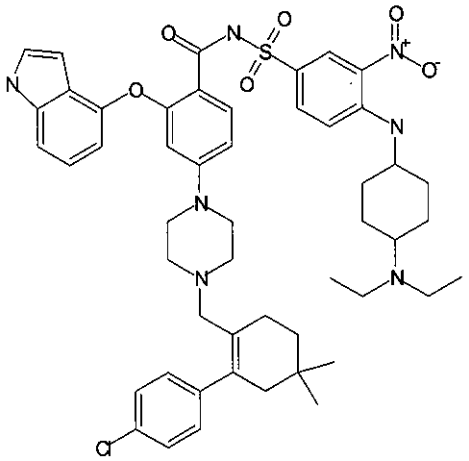


EXEMPLO 202B

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

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 202A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (500 MHz,

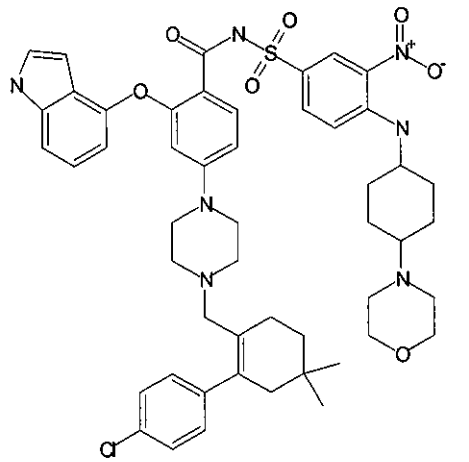
piridina-d_5) δ ppm 12,45 (s, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,72 - 6,81 (m, 3H), 6,67 (d, 1H), 3,31 - 3,41 (m, 1H), 3,00 - 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,25 (t, 2H), 2,20 - 2,25 (m, 1H), 2,10 - 2,16 (m, 4H), 2,00 - 2,07 (d, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,88 (d, 2H), 1,39 (t, 3H), 1,34 (d, 2H), 1,15 - 1,28 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 203

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(dietilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

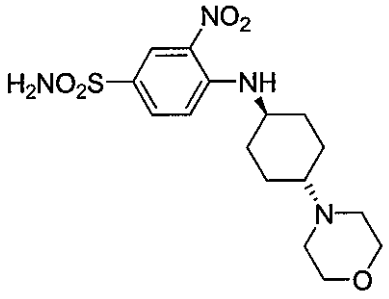
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 201A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) δ 12,44 (s, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,47 - 7,50 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,73 - 6,81 (m, 3H), 6,67 (d, 1H), 3,32 - 3,40 (m, 1H), 2,99 - 3,06 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,52 - 2,60 (m, 1H), 2,49 (q, 4H), 2,25 (t, 2H), 2,09 - 2,16 (m, 4H), 2,04 (d, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,79 (d, 2H), 1,29 - 1,42 (m, 4H), 1,16 - 1,28 (m, 2H), 1,04 (t, 6H), 0,92 - 0,95 (m, 6H).



EXEMPLO 204

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-

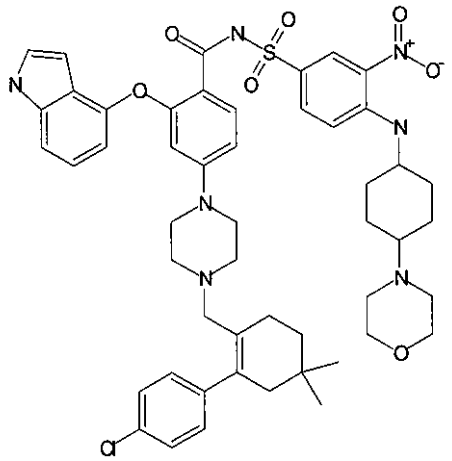
indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 204A

trans-4-(4-morfolinociclohexilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

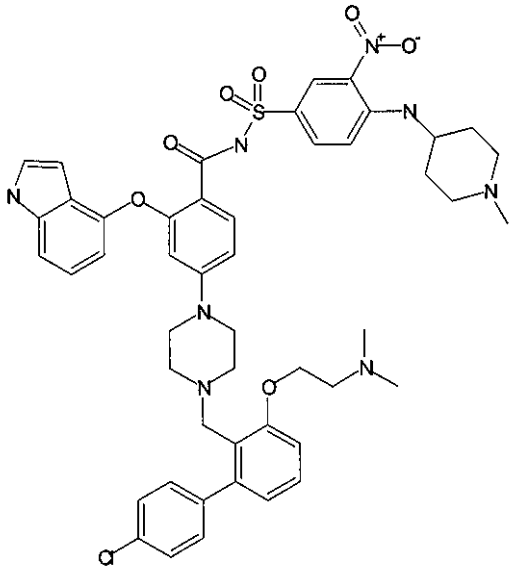
O composto do título foi preparado através da substituição de trans-4-morfolinociclohexanamina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A.



EXEMPLO 204B

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

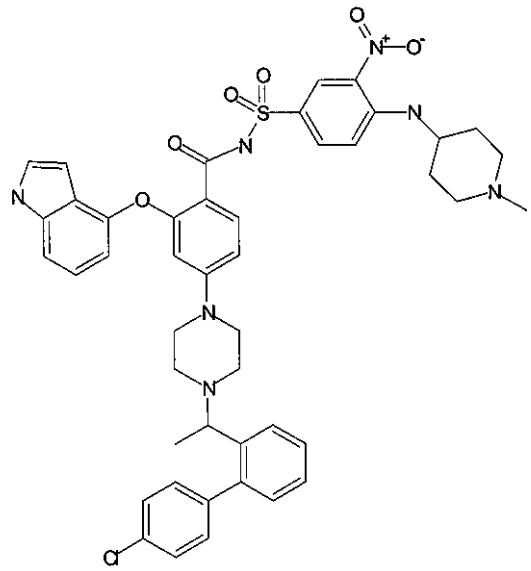
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 204A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) δ 12,45 (s, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,73 - 6,81 (m, 3H), 6,68 (d, 1H), 3,71 - 3,78 (m, 2H), 3,33 - 3,42 (m, 1H), 3,00 - 3,06 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,44 - 2,52 (m, 4H), 2,25 (t, 2H), 2,16 - 2,23 (m, 2H), 2,09 - 2,16 (m, 4H), 2,06 (d, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,86 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,17 - 1,35 (m, 6H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 205

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

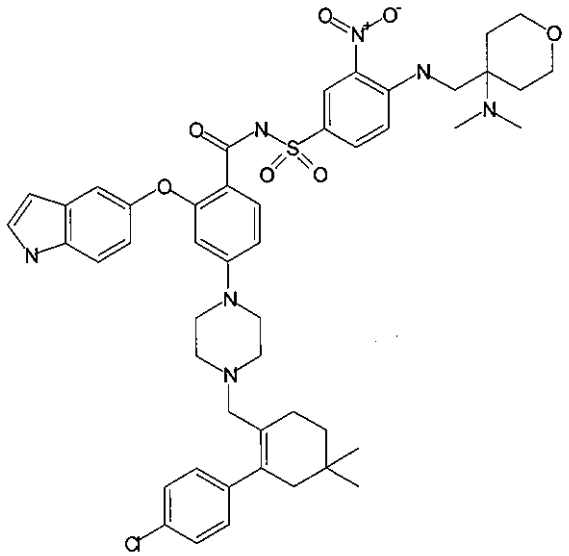
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 177 através da substituição de EXEMPLO 26C e EXEMPLO 1F por EXEMPLO 199E e EXEMPLO 21A, respectivamente. ^{1}H RMN (500 MHz, diclorometano-d_2) δ 8,70 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,24 - 7,35 (m, 5H), 7,15 (t, 1H), 6,90 (dd, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,95 - 3,02 (m, 4H), 2,66 - 2,80 (m, 4H), 2,30 - 2,35 (m, 4H), 2,24 - 2,29 (m, 9H), 2,15 - 2,23 (m, 2H), 2,05 (d, 2H), 1,63 - 1,73 (m, 2H).



EXEMPLO 206

4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

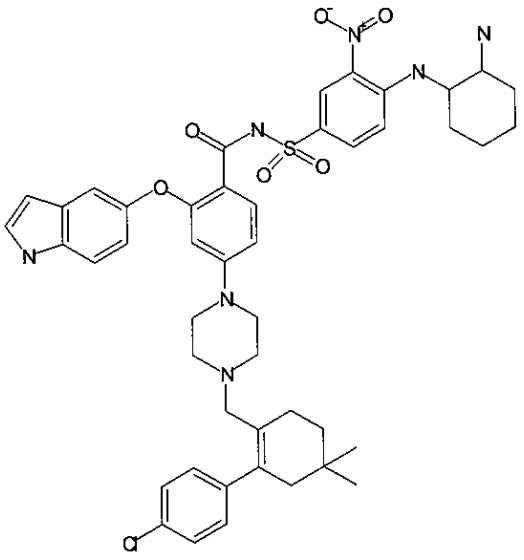
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 177 através da substituição de EXEMPLO 26C e EXEMPLO 1F por EXEMPLO 175E e EXEMPLO 21A, respectivamente. ^{1}H RMN (400 MHz, diclorometano-d_2) δ 8,70 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33 (t, 4H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,10 - 7,19 (m, 4H), 6,91 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,55 - 6,60 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 3,36 (q, 1H), 2,96 - 3,07 (m, 4H), 2,72 - 2,79 (m, 2H), 2,33 - 2,41 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,14 - 2,27 (m, 4H), 2,00 - 2,09 (m, 2H), 1,63 - 1,74 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).



EXEMPLO 207

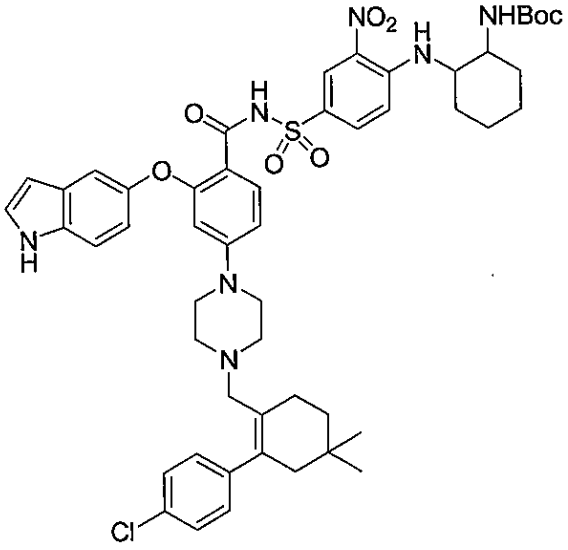
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(dimetilamino)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 4-(aminometil)-N,N-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-amina por (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico no EXEMPLO 187B. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,84 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,89 (dd, Hz, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,72-3,75 (m, 2H), 3,34-3,57 (m, 4H), 3,02 (br, 4H), 2,71 (br, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,16 (br s, 6H), 1,94 (br s, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



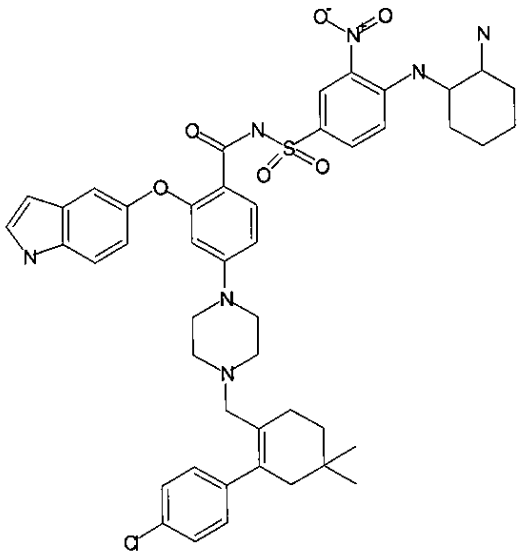
EXEMPLO 208

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



EXEMPLO 208A

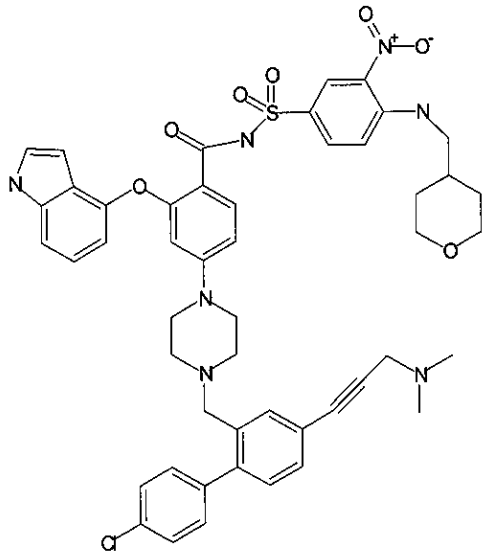
O composto do título foi preparado através da substituição de 2-aminociclohexilcarbamato de tert-butila por (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico no EXEMPLO 187B.



EXEMPLO 208B

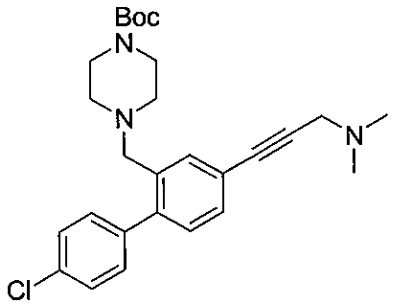
N-({4-[(2-aminociclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

EXEMPLO 208A (0,1 g) em dimetilsulfóxido (4 mL) foi aquecido sob condições de microondas (200°C, 1 hora). O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa em uma coluna C18 usando um gradiente de 30-70% de acetonitrila/0,1% de TFA em água. As frações desejadas foram coletadas, e o solvente orgânico foi parcialmente removido sob pressão reduzida. A mistura resultante foi tratada com mistura de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A mesma foi em seguida extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas para fornecer o composto do título. ^1H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,30-7,34 (m, 4H), 6,98-7,06 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,64-3,70 (m, 1H), 2,93 (br, 4H), 2,71 (br, 2H), 2,14-2,16 (br s, 6H), 1,95 (br s, 2H), 1,67-1,73 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 209

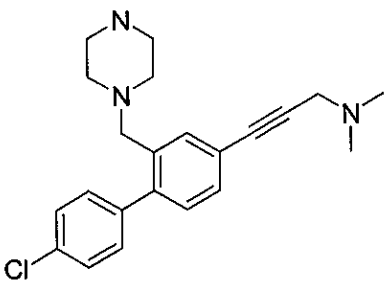
4-[4-({4'-cloro-4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 209A

4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)bifenil-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila

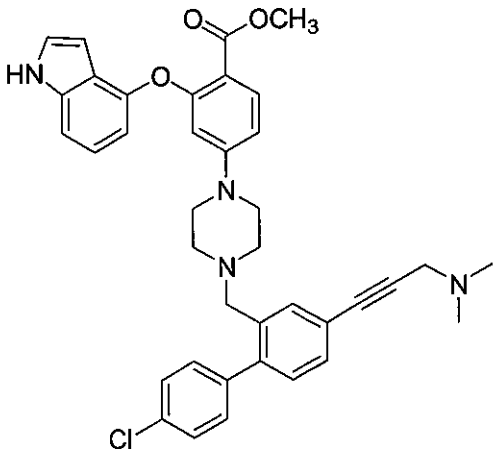
Uma suspensão de EXEMPLO 198B (800 mg), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (373 mg), iodeto de cobre(I) (57 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (259 mg), trietilamina (757 mg) e iodeto de tert-butil amônio (829 mg) em N,N-dimetilformamida anidra (5 mL) foi aquecida a 100°C por 5 horas. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada. O material bruto foi purificado por purificação de coluna flash com 0-3% de metanol/diclorometano para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 209B

3-(4'-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-4-il)-N,N-dimetilprop-2-in-1-amina

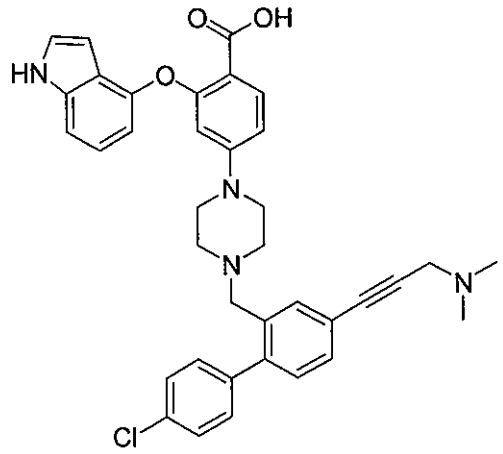
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 209A por EXEMPLO 1A no EXEMPLO 1B.



EXEMPLO 209C

2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metila

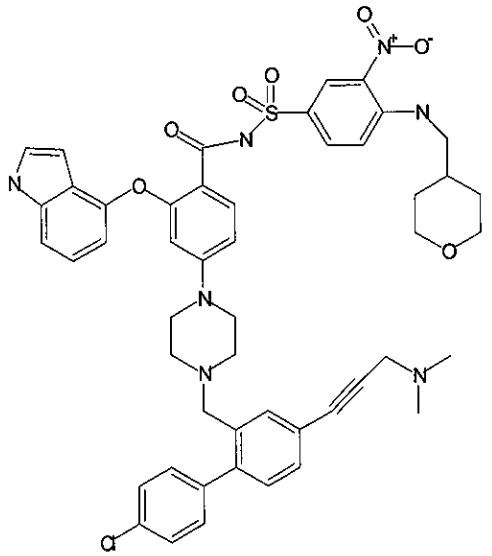
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 24F por EXEMPLO 20A e EXEMPLO 209B por EXEMPLO 20C no EXEMPLO 20D.



EXEMPLO 209D

Ácido 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzóico

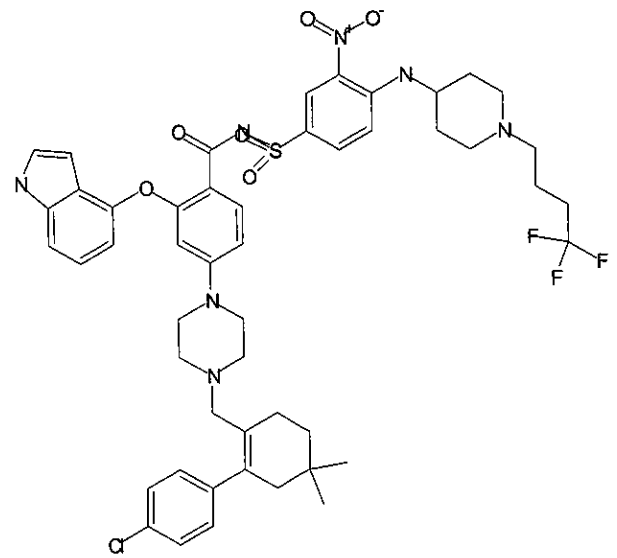
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 209C por EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.



EXEMPLO 209E

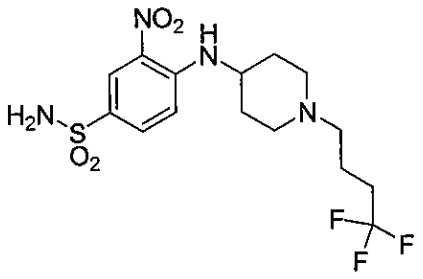
4-[4-({4'-cloro-4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 209D por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,23 (bs, 1H), 8,57 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,43 (m, 5H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,27 (d, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,23 (m, 6H), 3,04 (m, 4H), 2,35 (s, 6H), 2,28 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).



EXEMPLO 210

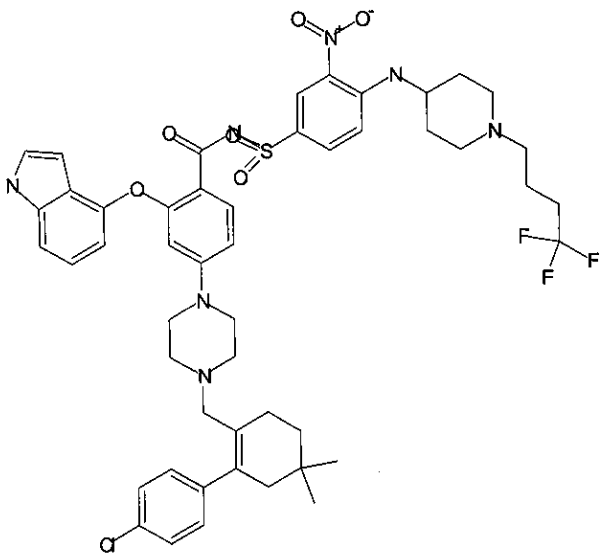
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 210A

3-nitro-4-(1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-ilamino)benzenossulfonamida

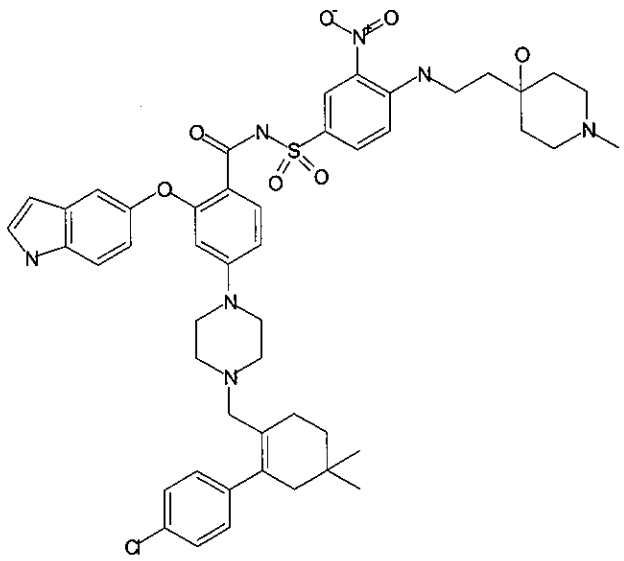
EXEMPLO 157B (600 mg) foi combinado com 1,1,1-trifluoro-4-iodobutano (595 mg) e carbonato de potássio (829 mg) em acetonitrila (15 mL). A reação foi aquecida a 70°C durante a noite. A reação foi concentrada, e, em seguida, tomada em éter e novamente concentrada. O produto foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.



EXEMPLO 210B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida

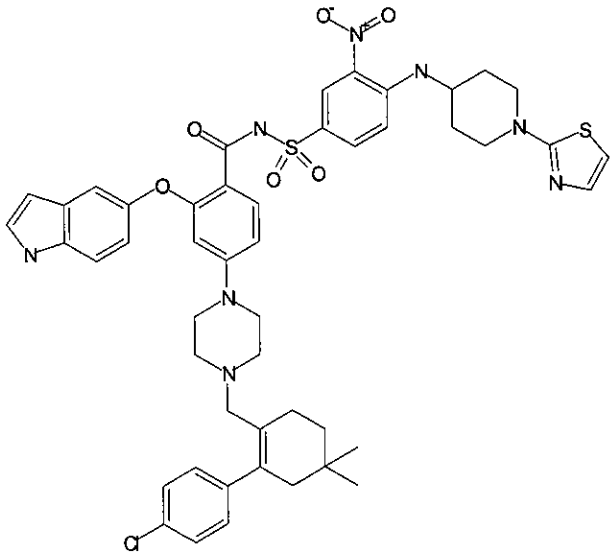
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 210A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 55B por EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,54 (d,1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 1,24 (br s, 1H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 211

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[2-(4-hidróxi-1-metilpiperidin-4-il)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

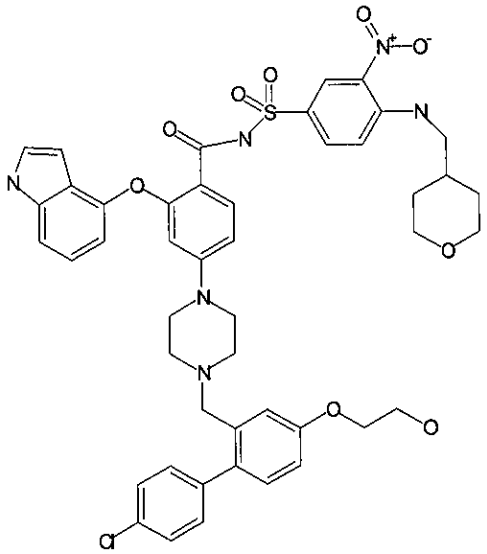
O composto do título foi preparado através da substituição de 4-(2-aminoetil)-1-metilpiperidin-4-ol por (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico no EXEMPLO 187B. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,32-7,34 (m, 4H), 7,04 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,43-3,46 (m, 2H), 2,95-3,01 (br, 8H), 2,71 (br, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,12-2,16 (br s, 6H), 1,95 (br s, 2H), 1,77-1,80 (m, 2H), 1,67-1,71 (m, 4H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 212

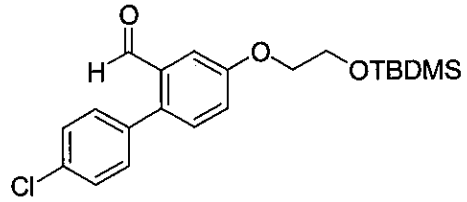
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 4-(2-aminoetil)-1-metilpiperidin-4-ol por (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico no EXEMPLO 187B. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,87-3,90 (m, 2H), 3,20-3,24 (m, 2H), 3,04 (br, 4H), 2,73 (br, 2H), 2,11-2,17 (m, 5H), 1,95 (br s, 2H), 1,71-1,75 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 213

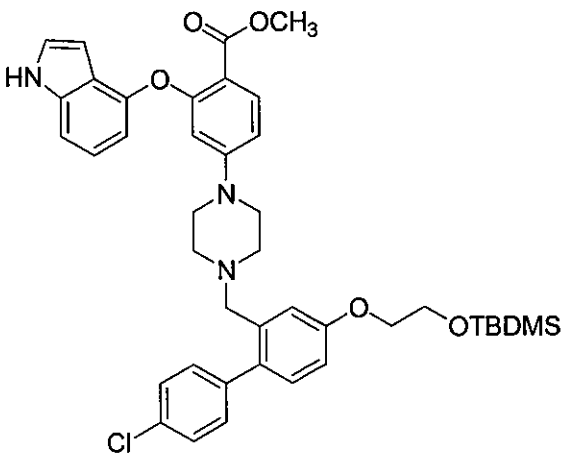
4-(4-{[4'-cloro-4-(2-hidroxietóxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 213A

4-(2-(tert-butildimetilsililóxi)etóxi)-4'-clorobifenil-2-carbaldeído

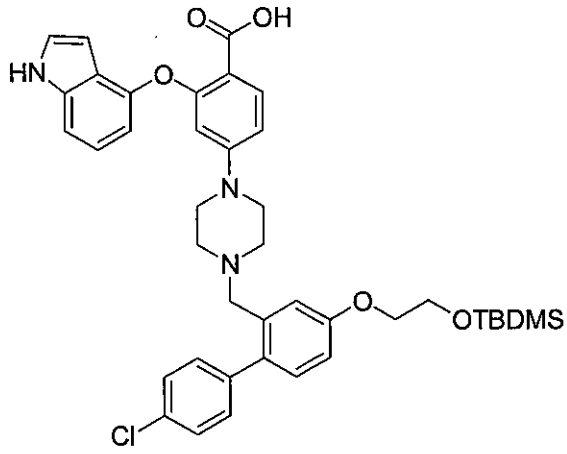
Uma mistura do EXEMPLO 125A (0,5 g), (2-bromoetóxi)(tert-butil)dimetilsilano (0,771 g) e carbonato de césio (1,4 g) foi suspena em N,N-dimetilformamida anidra (5 mL). A mistura de reação foi aquecida a 70°C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada. O material bruto foi purificado por purificação de coluna flash com 0-5% de acetato de etila/hexano para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 213B

2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4-(2-(tert-butildimetilsililóxi)etóxi)-4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metila

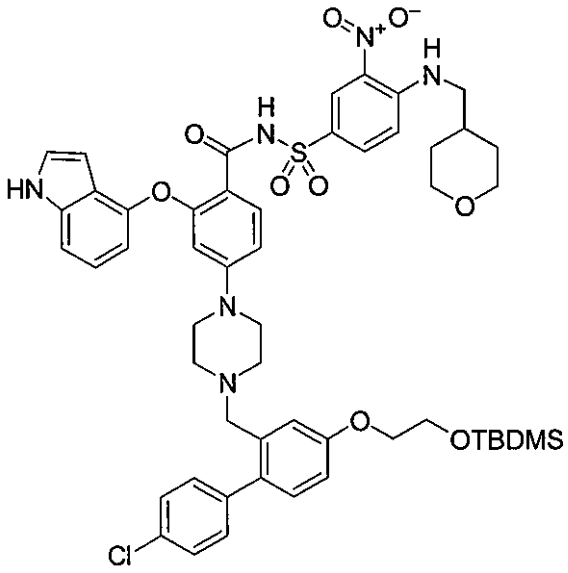
O composto do título foi realizado através da substituição de EXEMPLO 213A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e EXEMPLO 68B por piperazina-1-carboxilato de tert-butila no EXEMPLO 1A.



EXEMPLO 213C

Ácido 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4-(2-(tert-butildimetilsililóxi)etóxi)-4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzóico

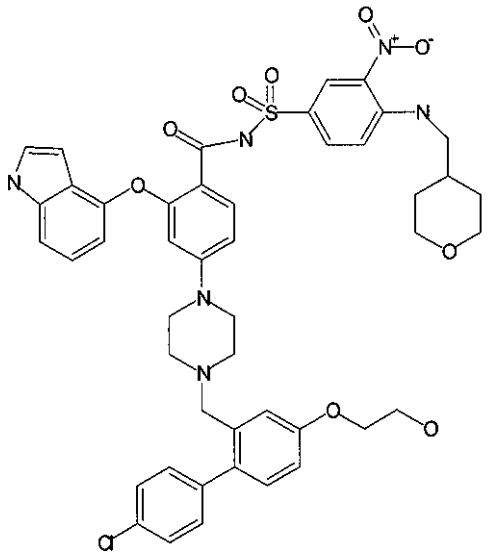
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 213B por EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.



EXEMPLO 213D

2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4-(2-(tert-butildimetilsililóxi)etóxi)-4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 213C por EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G.

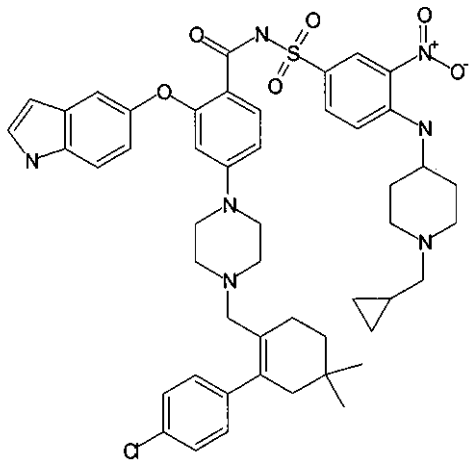


EXEMPLO 213E

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

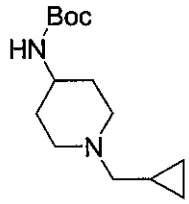
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 213D por EXEMPLO 195B no EXEMPLO 195C. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,24 (m, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,82 (t, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,26 (m,

6H), 2,66 (m, 2H), 2,31 (m, 5H), 1,89 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).



EXEMPLO 214

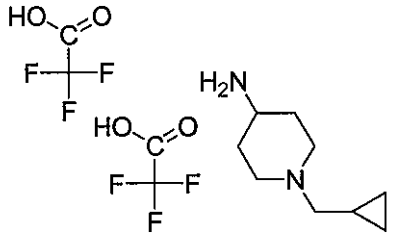
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 214A

1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butila

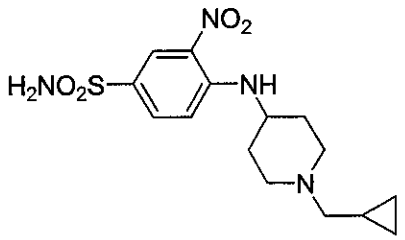
O composto do título foi preparado através da substituição de ciclopropanocarbaldeído por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e piperidin-4-ilcarbamato de tert-butila por piperazina-1-carboxilato de tert-butila no EXEMPLO 1A.



EXEMPLO 214B

1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-amina bis(2,2,2-trifluoroacetato)

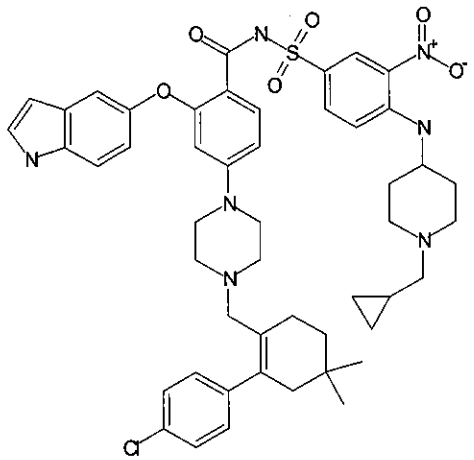
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 214A por EXEMPLO 1A no EXEMPLO 1B.



EXEMPLO 214C

4-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

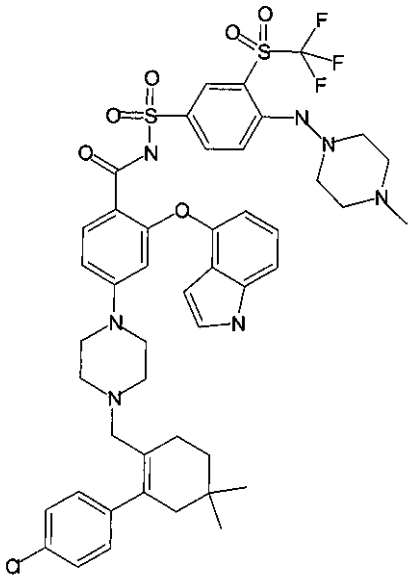
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 214B por 1-(2-Metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A.



EXEMPLO 214D

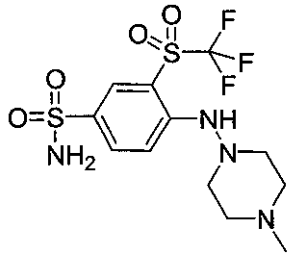
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 214C por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) δ 12,28 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 2H), 7,41 - 7,46 (m, 3H), 7,09 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,45 - 3,56 (m, 1H), 3,00 - 3,08 (m, 4H), 2,87 (d, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,19 (d, 4H), 2,09 - 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 4H), 1,63 - 1,73 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,84 - 0,91 (m, 1H), 0,43 - 0,50 (m, 2H), 0,11 (q, H).



EXEMPLO 215

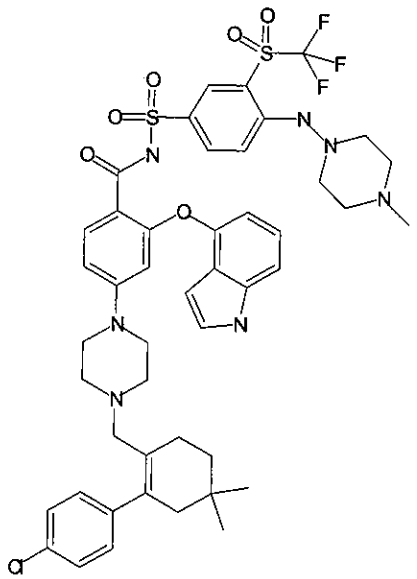
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 215A

4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzenossulfonamida

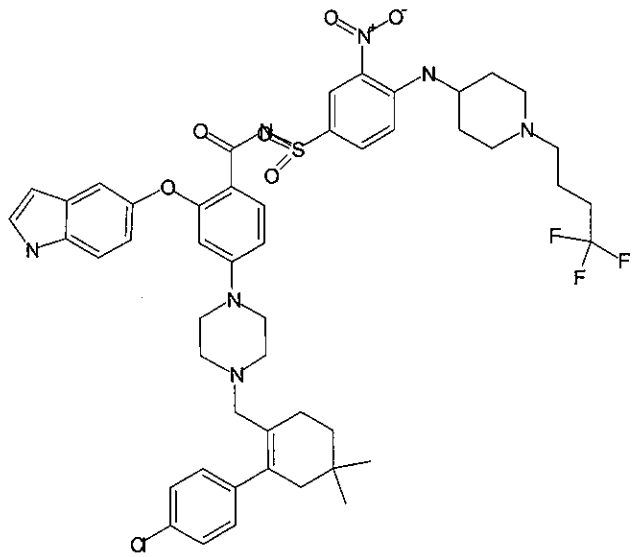
O composto do título foi preparado através da substituição de 4-metilpiperazin-1-amina por (tetrahidropiran-4-il)metanamina e EXEMPLO 159C por 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 215B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 215A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d $_6$) δ 11,21 (br s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,24 (m, 2H), 2,87 (m, 13H), 2,38 (s, 3H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

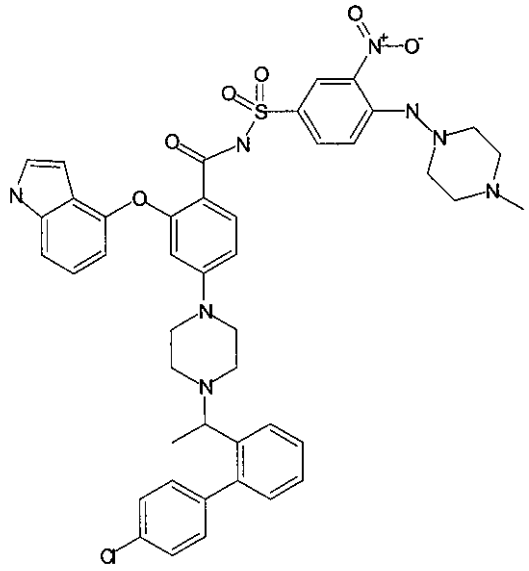


EXEMPLO 216

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por

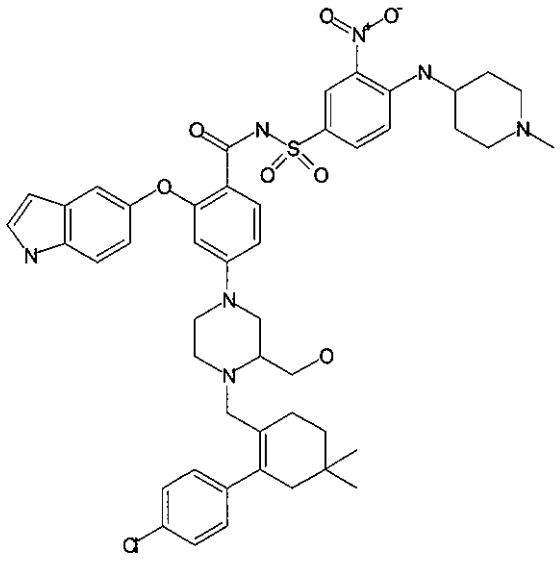
EXEMPLO 1E e EXEMPLO 210A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 10,89 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (d,1H), 7,34 (m, 4H), 7,07 (m, 4H), 6,83 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 1,24 (br s, 1H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 217

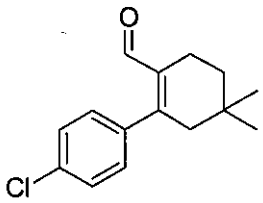
4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 177 através da substituição de EXEMPLO 26C e EXEMPLO 1F por EXEMPLO 175E e EXEMPLO 174A, respectivamente. ^{1}H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 5H), 7,34 - 7,41 (m, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 4H), 7,10 - 7,16 (m, 2H), 6,94 (t, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,24 (dd, 2H), 2,80 - 3,02 (m, 10H), 2,28 - 2,39 (m, 5H), 2,14 - 2,24 (m, 2H), 1,16 (d, 3H).



EXEMPLO 218

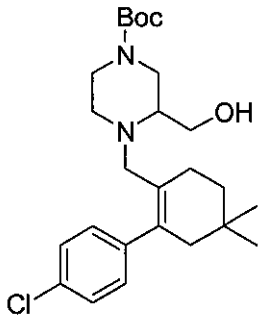
4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 218A

2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldeído

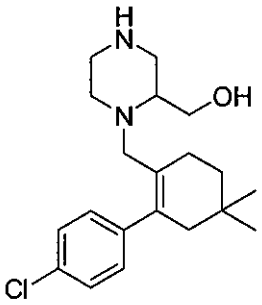
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 18C por EXEMPLO 143C no EXEMPLO 143D.



EXEMPLO 218B

4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila

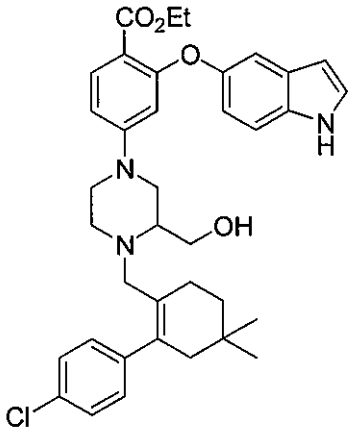
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 218A por EXEMPLO 27C e 3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila por piperazina-1-carboxilato de tert-butila no EXEMPLO 1A.



EXEMPLO 218C

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

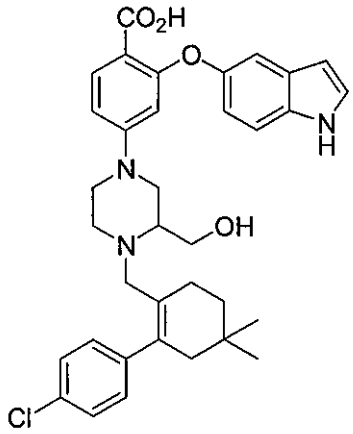
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 218B por EXEMPLO 1A no EXEMPLO 1B.



EXEMPLO 218D

2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)benzoato de etila

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 218C por EXEMPLO 20C e EXEMPLO 26A por EXEMPLO 20A no EXEMPLO 20D.

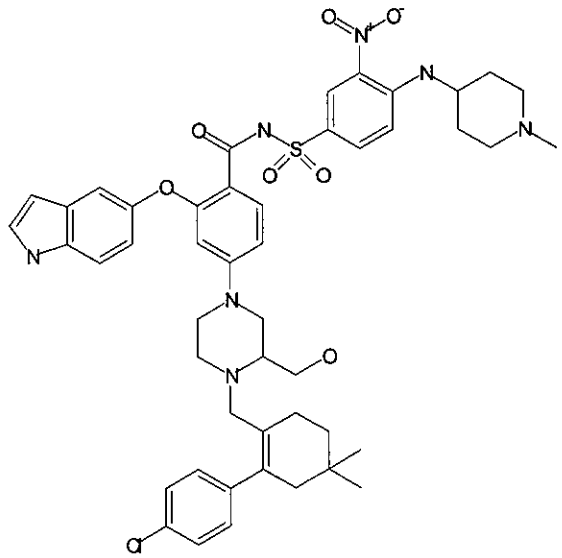


EXEMPLO 218E

Ácido 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)benzóico

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 218D por

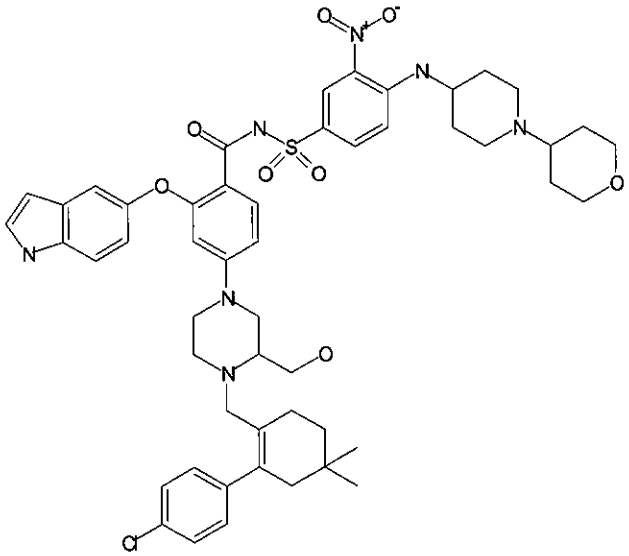
EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.



EXEMPLO 218F

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

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 218E por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 21A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,45 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32-7,35 (m, 4H), 6,99-7,05 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,58-6,59 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,42-4,44 (m, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,10-3,25 (m, 6H), 3,00 (br, 2H), 2,58-2,69 (m, 6H), 1,82-2,01 (m, 6H), 1,70 (br, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

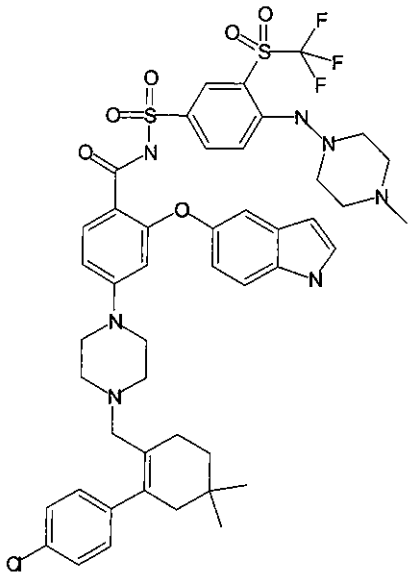


EXEMPLO 219

4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-

il)amino]fenil}sulfonil)benzamida

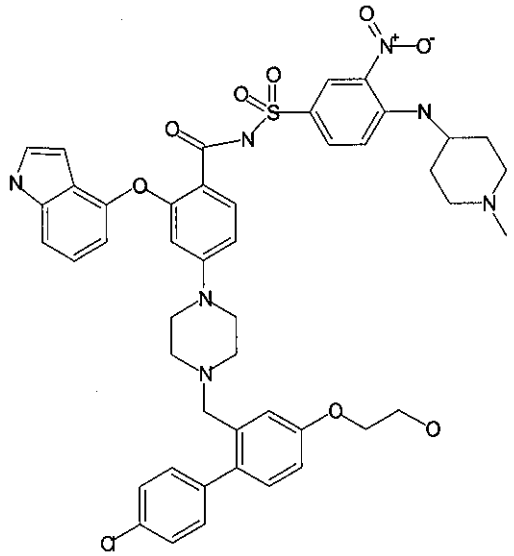
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 218E por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 173C por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32-7,38 (m, 4H), 7,03-7,07 (m, 4H), 6,81 (dd,, 1H), 6,58-6,60 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,92 (dd, 2H), 3,71 (br s, 1H), 3,41-3,43 (m, 2H), 3,02-3,06 (m, 4H), 2,55-2,72 (m, 6H), 2,18-2,24 (m, 2H), 1,91-2,00 (m, 8H), 1,76-1,80 (m, 2H), 1,63-1,65 (m, 2H), 1,49-1,51 (m, 2H), 1,35-1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 220

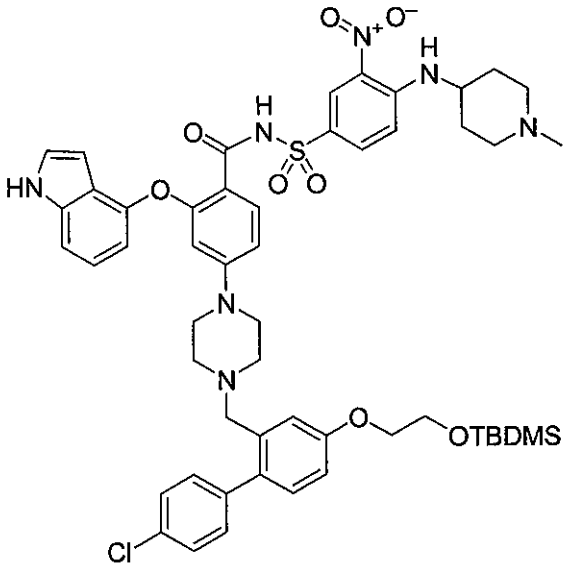
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 215A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,12 (d, 1H), 2,92 (m, 10H), 2,71 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 221

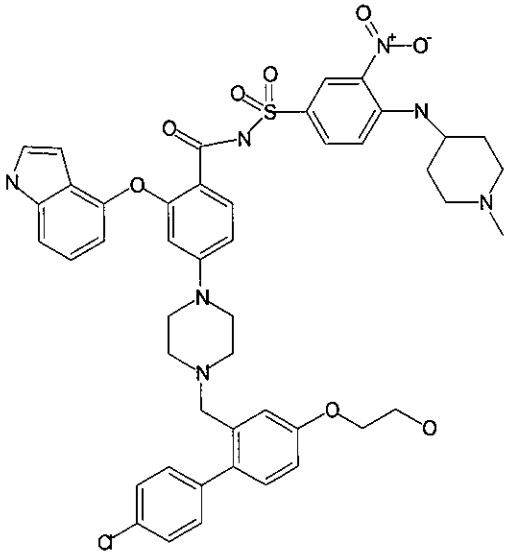
4-(4-{[4'-cloro-4-(2-hidroxietóxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 221A

2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4-(2-(tert-butildimetilsililóxi)etóxi)-4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

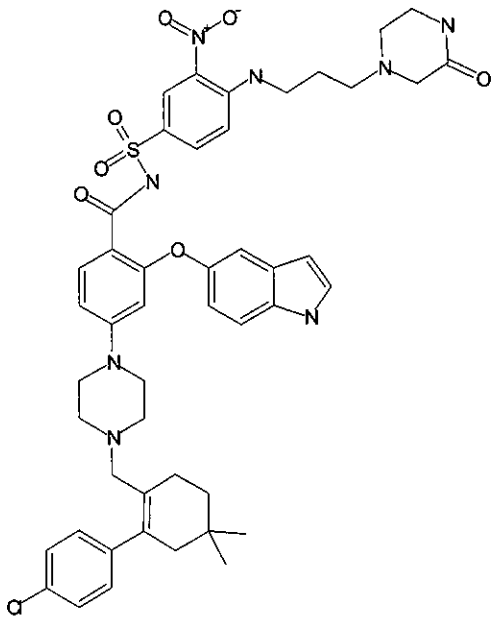
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 213C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 21A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 221B

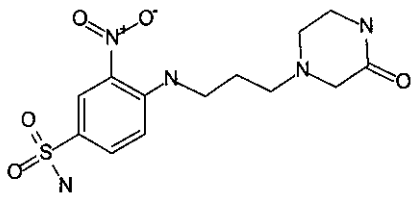
4-(4-{[4'-cloro-4-(2-hidroxietóxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 221A por EXEMPLO 195B no EXEMPLO 195. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 7,06 (m, 4H), 6,90 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,23 (m, 2H), 4,84 (t, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,71 (m, 3H), 3,24 (m, 4H), 3,02 (m, 6H), 2,66 (m, 2H), 2,32 (m, 5H), 2,00 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).



EXEMPLO 222

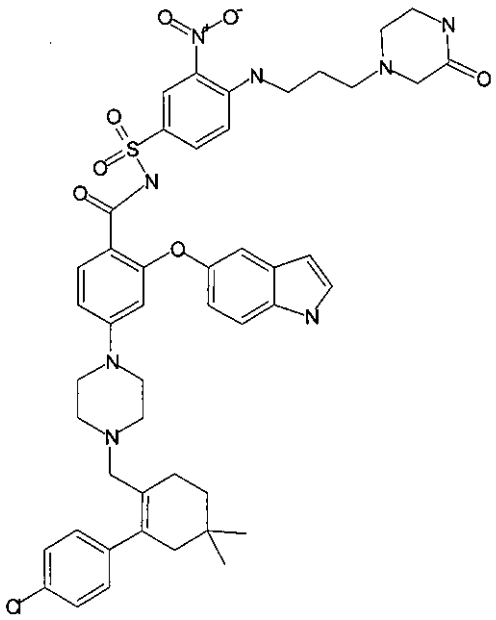
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 222A

3-nitro-4-[3-(3-oxo-piperazin-1-il)-propilamino]-benzenossulfonamida

4-(3-Amino-propil)-piperazin-2-ona (3,45 g) e trietilamina (5,18 mL, 3,76 g) foram adicionadas a 1,4-dioxano (100 mL) e N,N-dimetilacetamida (20 mL) e misturadas até dissolver. 4-Cloro-3-nitrobenzenossulfonamida (4,00 g) foi adicionada, e a mistura foi aquecida a 90°C por 16 horas. A mistura foi resfriada e o solvente foi removido a vácuo. O material purificado por recristalização a partir de 20% de metanol em diclorometano com lavagem subsequente do sólido recristalizado com 10% de metanol em diclorometano seguido por lavagem com 100% de diclorometano.

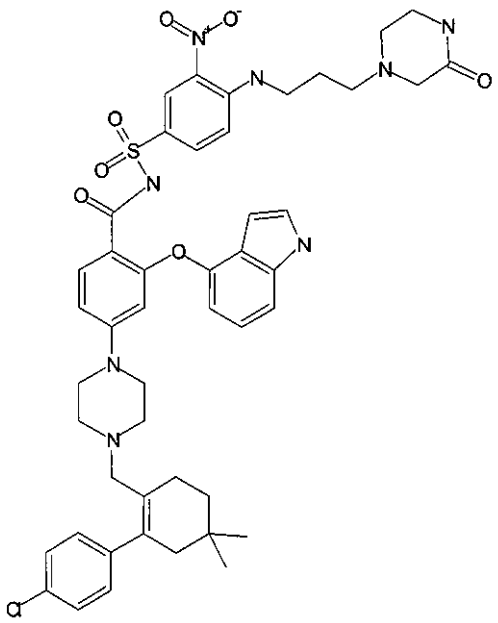


EXEMPLO 222B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 222A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,16 (br s, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,07-7,01 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,65, (d, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,43 (q, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,95 (s,

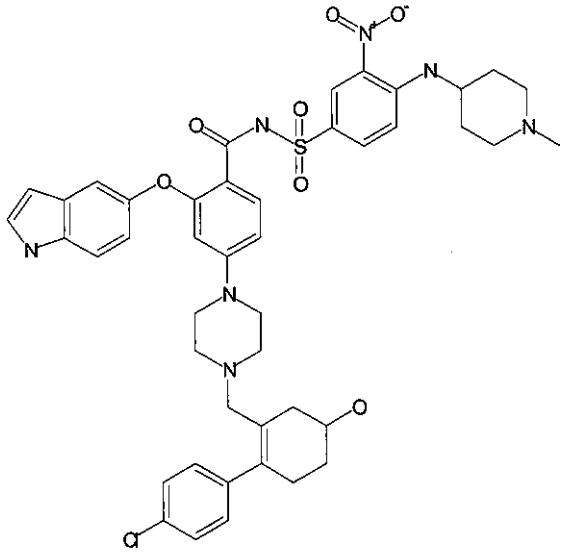
2H), 2,72 (s, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (br s, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 223

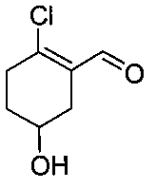
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 222A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,24 (br s, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,29-6,23 (m, 2H), 3,43 (q, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,96 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (br s, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 224

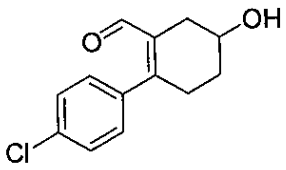
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 224A

2-cloro-5-hidroxiciclohex-1-enocarbaldeído

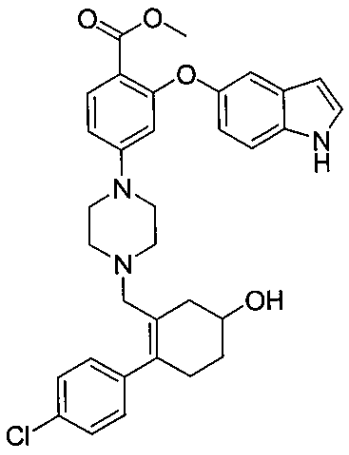
Oxicloreto de fósforo (4,08 mL) foi adicionado à N,N-dimetilformamida resfriada (-10°C) (20 mL). A temperatura foi mantida abaixo de 0°C. Agitação foi continuada durante outros 30 minutos antes da adição de 4-(tert-butildimetilsililóxi)ciclohexanona (10 g). A mistura foi em seguida agitada em temperatura ambiente por 2 horas antes da mesma ser diluída com acetato de etila (300 mL) e lavada com água (3x), salmoura e seca sob Na_2SO_4. Após filtração e concentração, o produto bruto foi usado diretamente na próxima reação sem purificação adicional.



EXEMPLO 224B

2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-enocarbaldeído

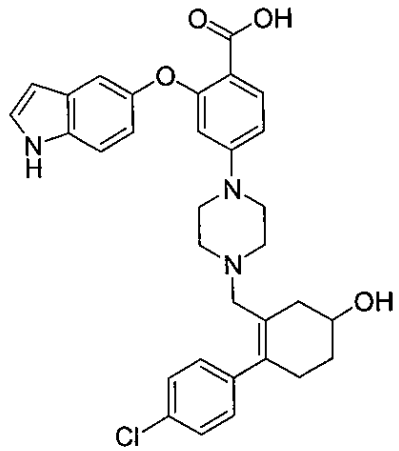
A uma mistura de ácido 4-clorofenilborônico (6,88 g), EXEMPLO 224A (4,65 g), acetato de paládio(II) (131 mg), K_2CO_3 (18,24 g) e brometo de tetrabutilamônio (14,18 g) foi adicionado água (200 mL). A mistura foi agitada a 50°C por 4 horas, resfriada, e diluída com acetato de etila (400 mL) e lavada com água (3x) e salmoura e seca sob Na_2SO_4. Após filtração e concentração, o resíduo foi carregado em uma coluna e eluído com 5-20% de acetato de etila em hexano para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 224C

2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metila

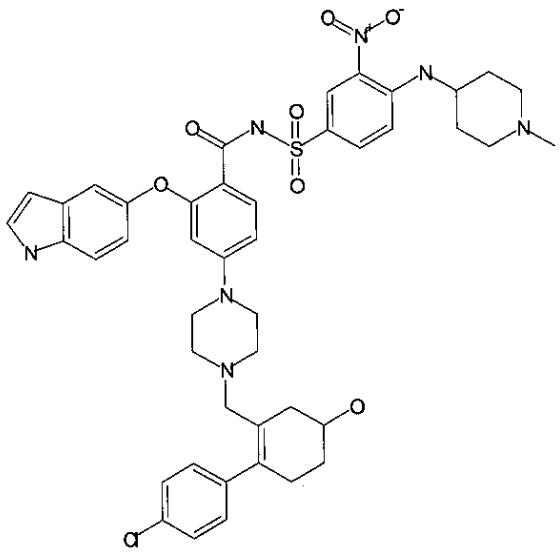
A uma mistura do EXEMPLO 224B (0,8 g) e EXEMPLO 150A (1,2 g) em diclorometano (20 mL) foi adicionado triacetoxiborohidreto de sódio (1,2 g). A mistura foi agitada durante a noite. A mistura foi diluída com acetato de etila (200 mL) e lavada com 2% de NaOH, água e salmoura. Após secagem sob Na_2SO_4, o solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi carregado em uma coluna e eluído com 5-10% de metanol em diclorometano para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 224D

Ácido 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzóico

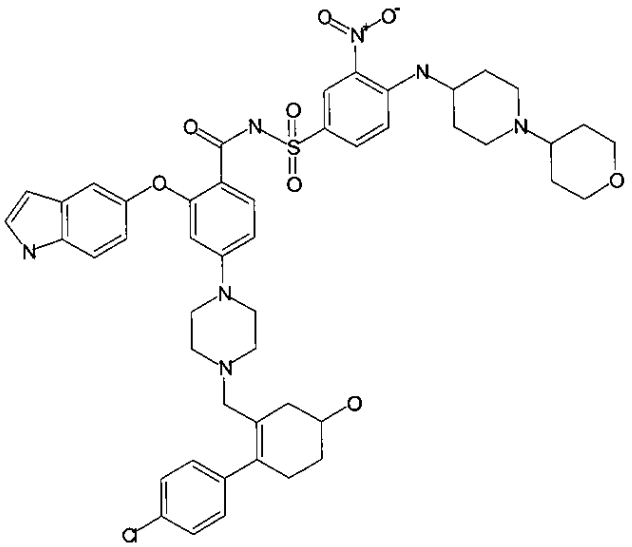
A uma mistura do EXEMPLO 224C (1,78 g) em tetrahidrofurano (30 mL), metanol (10 mL) e água (10 mL) foram adicionados em $LiOH \cdot H_2O$ (0,262 g). A mistura foi agitada durante a noite. A mistura foi em seguida neutralizada com 5% de HCl aquoso e exigida com acetato de etila (3x) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sob Na_2SO_4. Evaporação do solvente forneceu o composto do título.



EXEMPLO 224E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

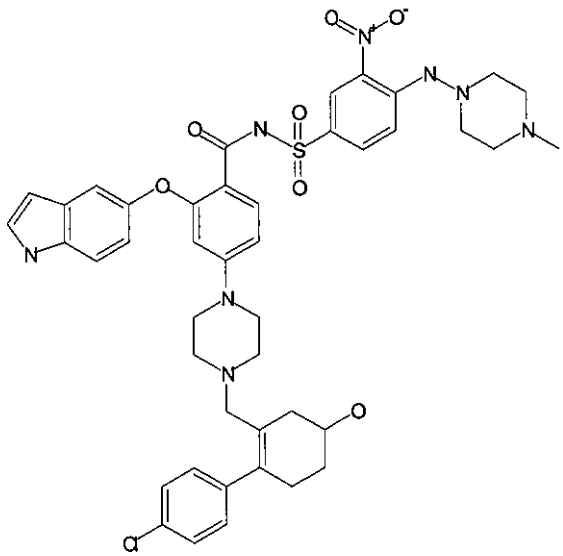
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 224D por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 21A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,04 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,03 (m, 7H), 2,68 (m, 3H), 2,41 (m, 4H), 2,17 (m, 7H), 2,00 (m, 3H), 1,71 (m, 3H).



EXEMPLO 225

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida

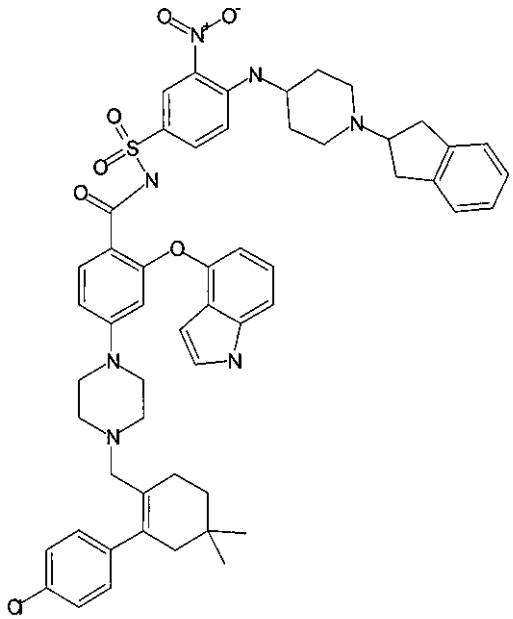
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 224D por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 173C por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,90 (dd, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,01 (m, 8H), 2,71 (m, 6H), 2,56 (m, 8H), 2,19 (m, 4H), 1,94 (m, 3H), 1,56 (m, 3H).



EXEMPLO 226

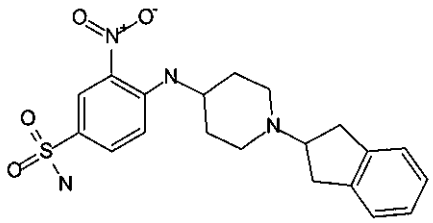
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 224D por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 174A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,53 (t, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,09 (m, 3H), 6,83 (dd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,81 (m, 12H), 2,27 (m, 12H), 1,79 (m, 4H).



EXEMPLO 227

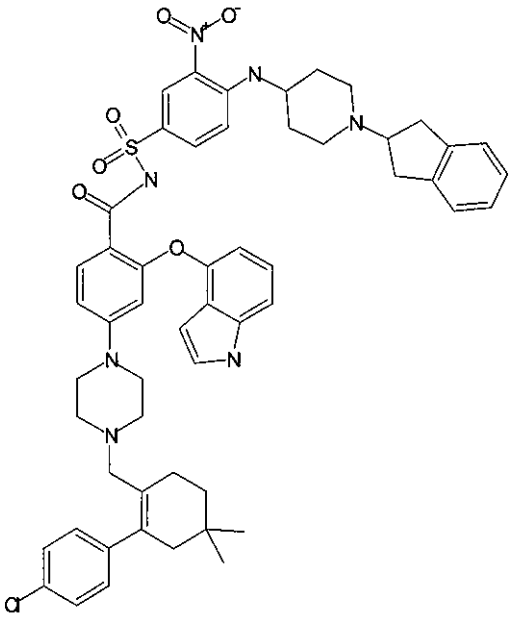
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 227A

4-(1-indan-2-il-piperidin-4-ilamino)-3-nitro-benzenossulfonamida

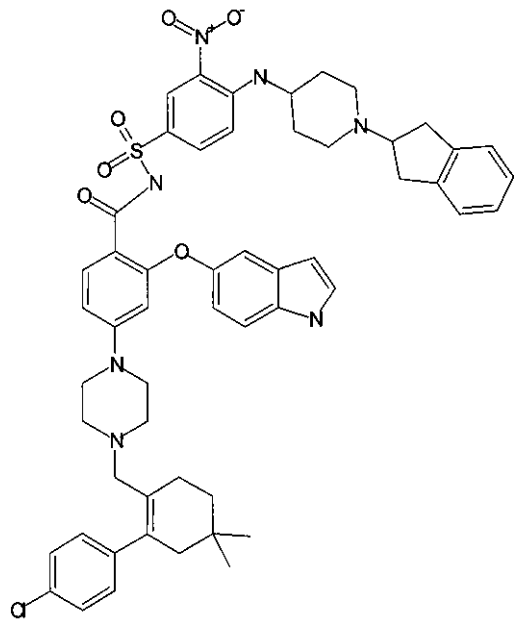
2-Aminoindano (12,84 g) e trietilamina (15,04 mL, 10,92 g) foram adicionados a 1,4-dioxano (150 mL) e a mistura foi agitada até que os sólidos fossem dissolvidos. 4-Cloro-3-nitrobenzenossulfonamida (12,77 g) foi adicionado, e a mistura foi aquecida a 90°C por 16 horas. A mistura foi resfriada e o precipitado a vácuo foi filtrado, lavado com 20% de metanol em diclorometano, e lavado com 100% de diclorometano.



EXEMPLO 227B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

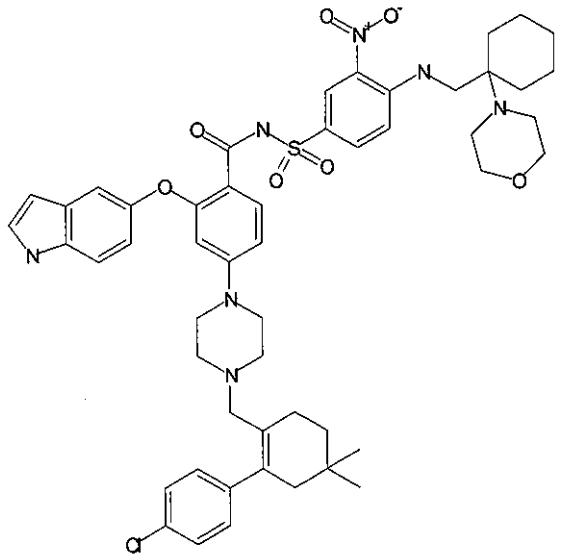
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 227A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,20 (br s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 3H), 6,95 (t, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,24 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,18-2,80 (m, 13H), 2,72 (br s, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,03 (m, 2H), 1,95 (br s, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 228

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

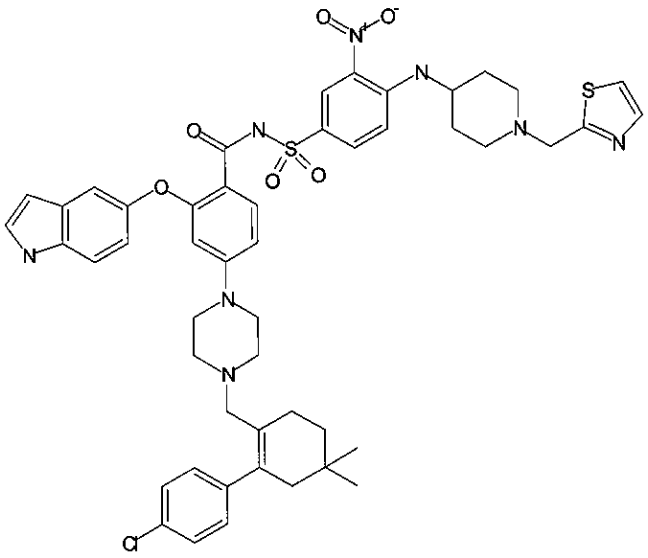
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 227A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,12 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,41-7,31 (m, 4H), 7,22 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 3H), 7,07-7,01 (m, 3H), 6,83 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,37 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,16-2,82 (m, 13H), 2,71 (br s, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,95 (br s, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 229

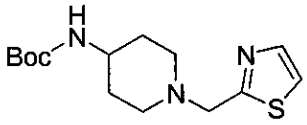
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(1-morfolin-4-ilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de (1-morfolinociclohexil)metanamina por (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico no EXEMPLO 187B. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,60 (s, 4H), 3,42-3,43 (m, 2H), 3,01 (br s, 4H), 2,72 (br s, 2H), 2,57 (br s, 4H), 2,12-2,16 (m, 7H), 1,94 (br s, 2H), 1,46-1,60 (m, 12H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 230

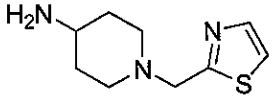
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 230A

1-(tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butila

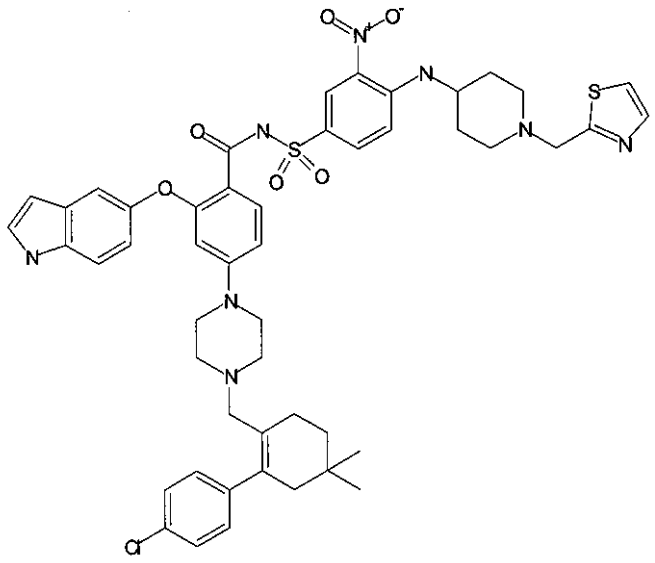
O composto do título foi preparado através da substituição de tiazol-2-carbaldeído por EXEMPLO 27C e piperidin-4-ilcarbamato de tert-butila por piperazina-1-carboxilato de tert-butila no EXEMPLO 1A.



EXEMPLO 230B

1-(tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-amina

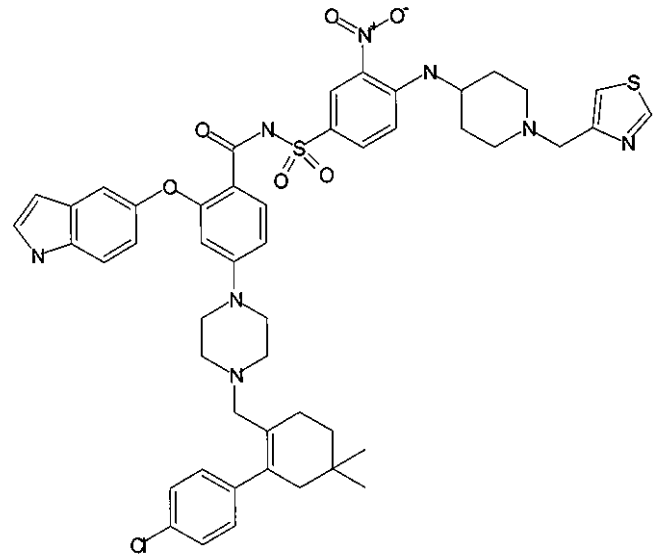
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 230A por EXEMPLO 1A no EXEMPLO 1B.



EXEMPLO 230C

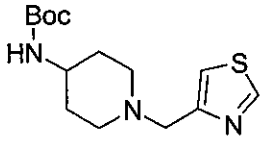
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 230B por (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico no EXEMPLO 187B. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,01 (s, 4H), 2,91-2,96 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,12-2,17 (m, 6H), 1,95-1,99 (m, 4H), 1,47-1,51 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 231

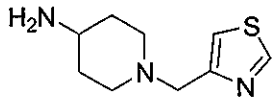
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 231A

1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butila

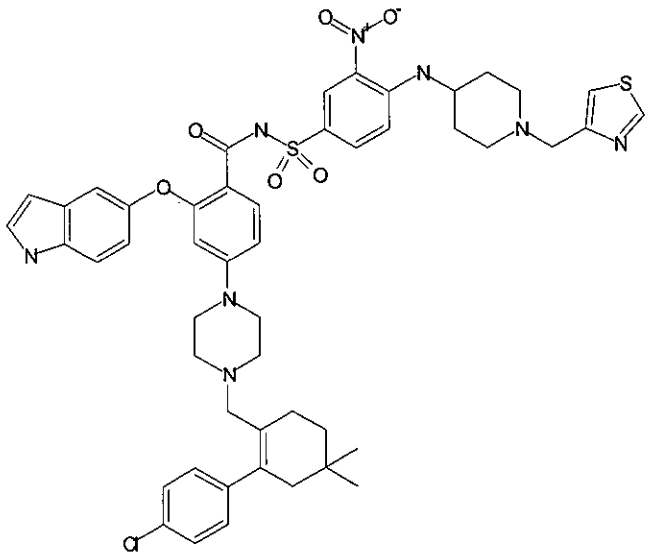
O composto do título foi preparado através da substituição de tiazol-4-carbaldeído por EXEMPLO 27C e piperidin-4-ilcarbamato de tert-butila por piperazina-1-carboxilato de tert-butila no EXEMPLO 1A.



EXEMPLO 231B

1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-amina

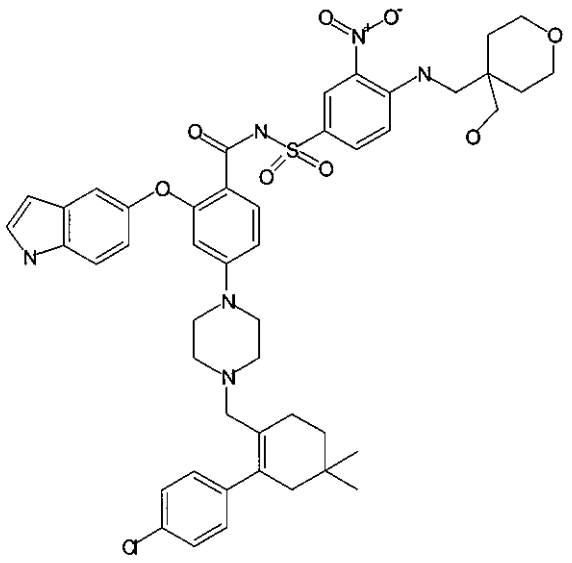
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 231A por EXEMPLO 1A no EXEMPLO 1B.



EXEMPLO 231C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida

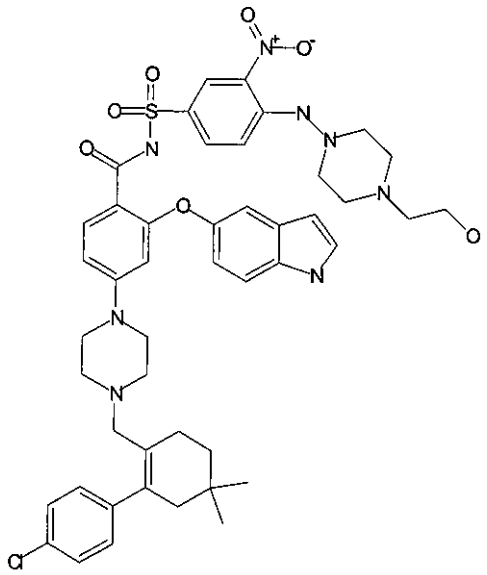
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 231B por (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico no EXEMPLO 187B. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33-7,38 (m, 4H), 7,13 (d, 2H), 7,03-7,07 (m, 3H), 6,79 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,99 (s, 4H), 2,89-2,94 (m, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,12-2,17 (m, 6H), 1,95-1,99 (m, 4H), 1,47-1,51 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 232

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

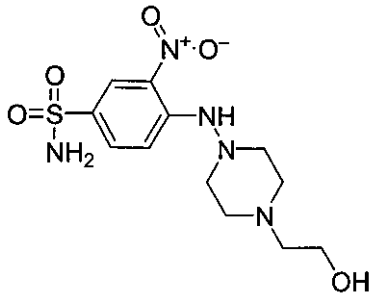
O composto do título foi preparado através da substituição de (4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico no EXEMPLO 187B. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 9,10 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,22 (t, 1H), 3,51-3,62 (m, 6H), 3,19 (d, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,12-2,17 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,45-1,49 (m, 4H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 233

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

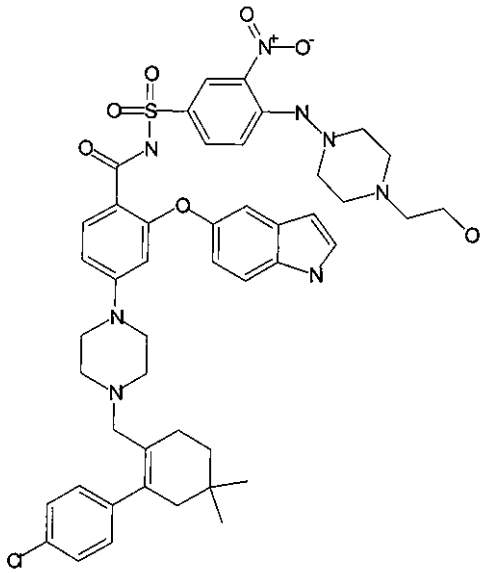
hidroxietil)piperazin-1-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 233A

4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 2-(4-aminopiperazin-1-il)etanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina no EXEMPLO 1F.

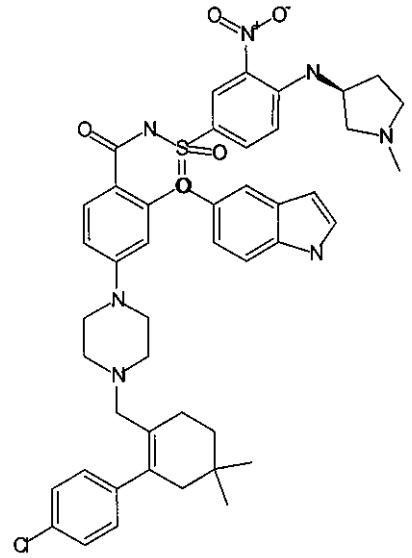


EXEMPLO 233B

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

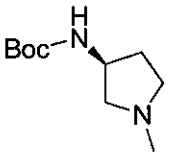
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 233A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d $_6$) δ 11,15 (s, 1H), 9,17 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,95 (m, 10H), 2,71 (s, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 234

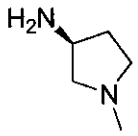
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-{[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 234A

1-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-tert-butila

A uma mistura de 1-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-tert-butila (438 mg) em metanol (10 mL) foram adicionados 37% de mistura de formaldeído em água (0,53 mL) e borohidreto de sódio (267 mg). A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente e, em seguida, concentrada. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio (15 mL), lavado com salmoura e solução de $NaHCO_3$, seco sob $MgSO_4$, filtrado e concentrado. O composto do título foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

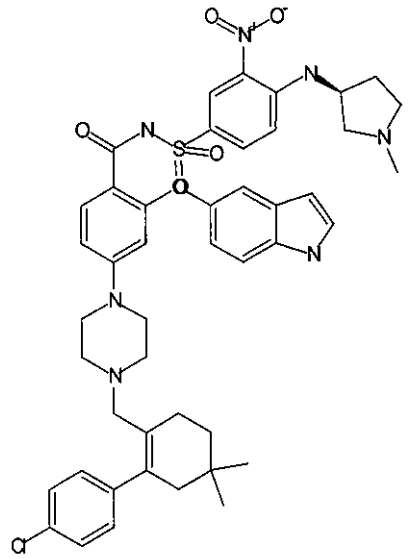


EXEMPLO 234B

(S)-1-metilpirrolidin-3-amina

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 234A por EXEMPLO 1A no EXEMPLO 1B.

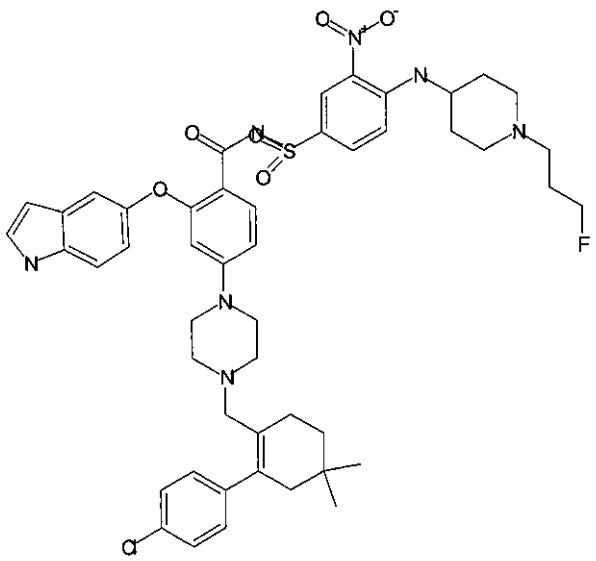
ABS



EXEMPLO 234C

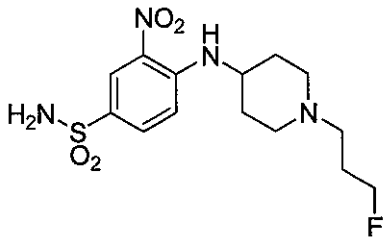
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 234B por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 310B por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,29 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,14 (br s, 1H), 2,93 (m, 4H), 2,71 (m, 4H), 2,33 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,24 (br s, 1H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 235

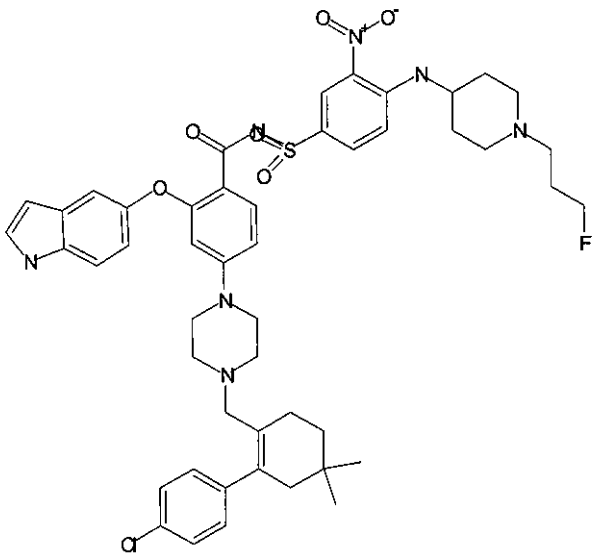
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 235A

4-(1-(3-fluoropropil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

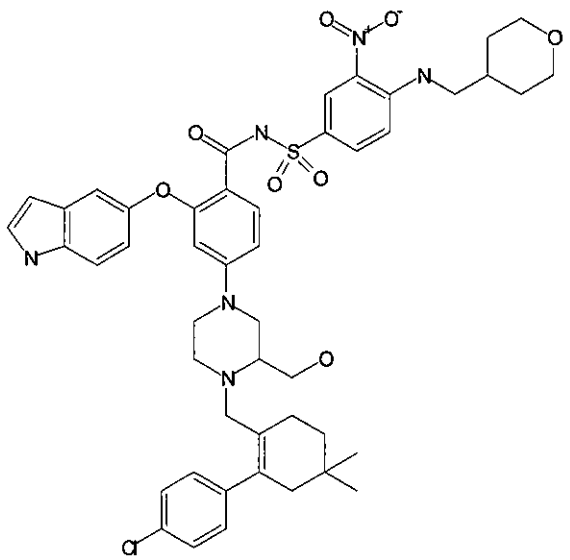
O composto do título foi preparado através da substituição de 1-flúor-3-iodopropano por 1,1,1-trifluoro-4-iodobutano no EXEMPLO 210A.



EXEMPLO 235B

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

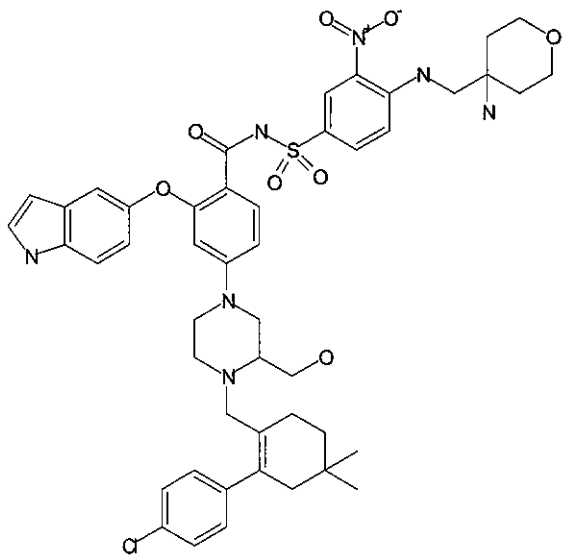
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 235A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 10,89 (br s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,152 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (d,1H), 7,34 (m, 4H), 7,03 (m, 4H), 6,83 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,71 (br s, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 5H), 1,83 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (br s, 1H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 236

4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

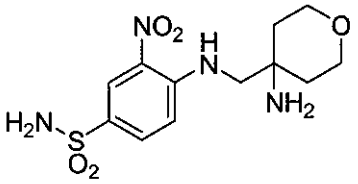
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 218E por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,17-3,25 (m, 8H), 2,76 (br s, 2H), 2,58 (br s. 2H), 1,89-2,01 (m, 6H), 1,80 (br, 2H), 1,29-1,38 (m, 2H), 0,91 (s, 6H).



EXEMPLO 237

N-[(4-{[(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-

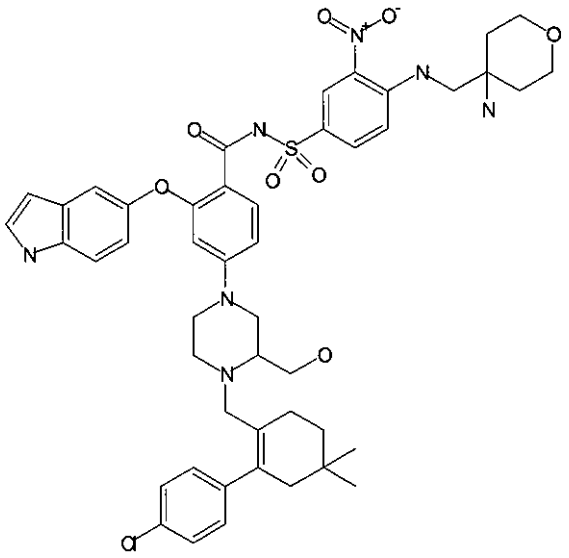
ilóxi)benzamida



EXEMPLO 237A

4-((4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

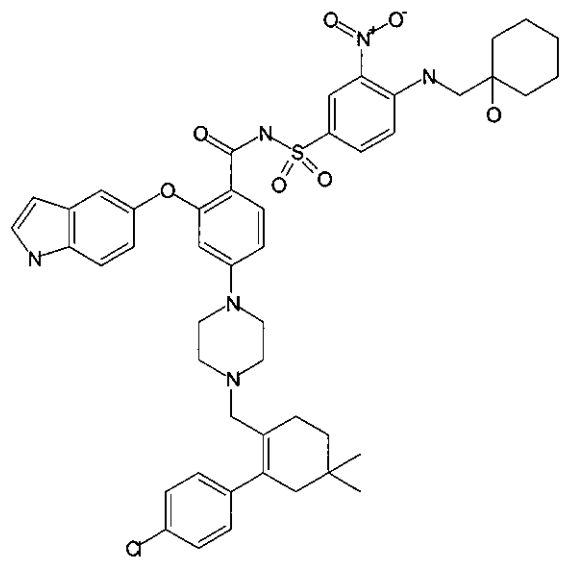
O composto do título foi preparado através da substituição de 4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-amina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 237B

N-[(4-{[(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

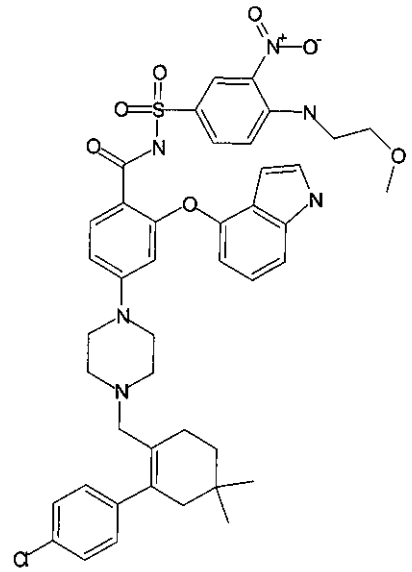
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 218E por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 237A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,46 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,51-8,55 (m, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,32-7,43 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,81-3,82 (m, 2H), 3,70-3,72 (m, 4H), 3,10 (br s, 2H), 2,02-2,09 (m, 2H), 1,60-1,85 (m, 2H), 1,66-1,73 (m, 2H), 1,35-1,38 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 238

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

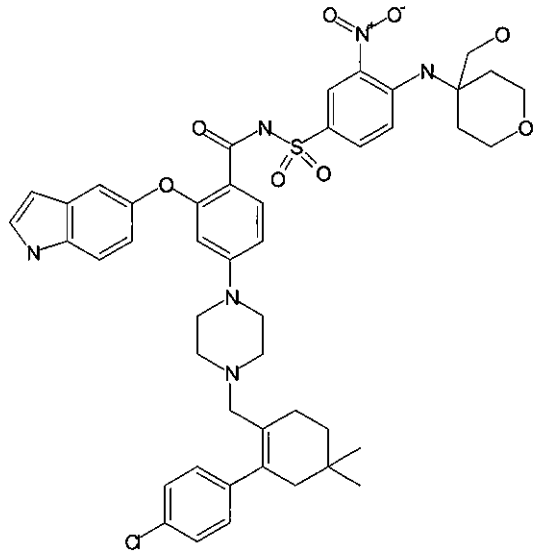
O composto do título foi preparado através da substituição de 1-(aminometil)ciclohexanol por (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico no EXEMPLO 187B. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 2H), 8,69 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,80 (dd, , 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,12-2,18 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,54-1,58 (m, 4H), 1,36-1,43 (m, 7H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 239

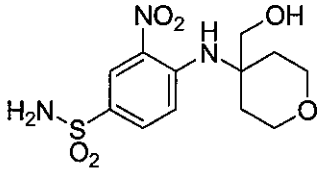
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 179A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,25 (s, 2H), 8,57 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,97 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,26 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 240

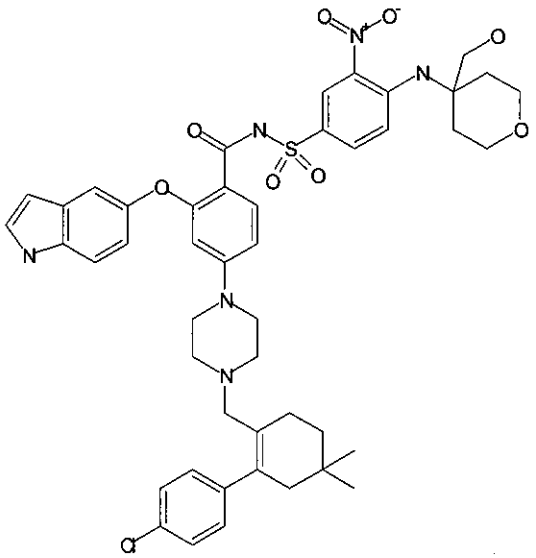
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 240A

4-(4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

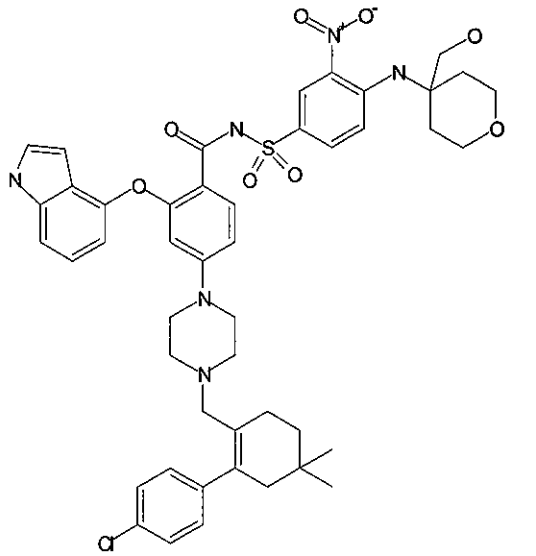
O composto do título foi preparado através da substituição de (4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por (tetrahidropiran-4-il)metilamina e 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 240B

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

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 240A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,14 (s, 2H), 8,63 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,33-7,34 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,04 (t, 1H), 3,67-3,72 (m, 4H), 3,56 (t, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,72 (br, 2H), 2,12-2,16 (m, 6H), 1,94-2,01 (m, 3H), 1,81-1,85 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 1,24 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

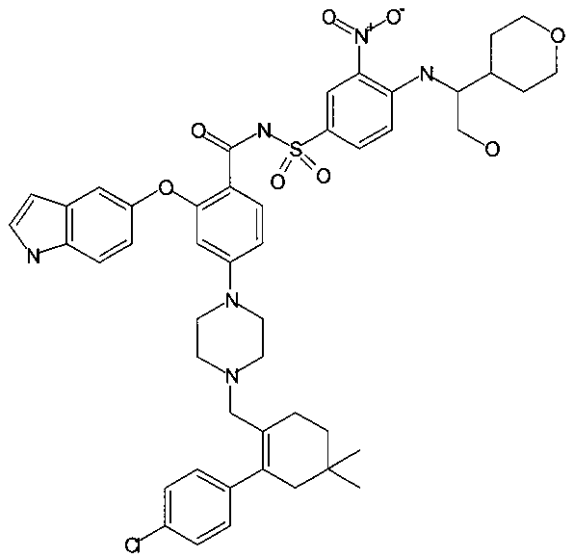


EXEMPLO 241

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-

ilóxi)benzamida

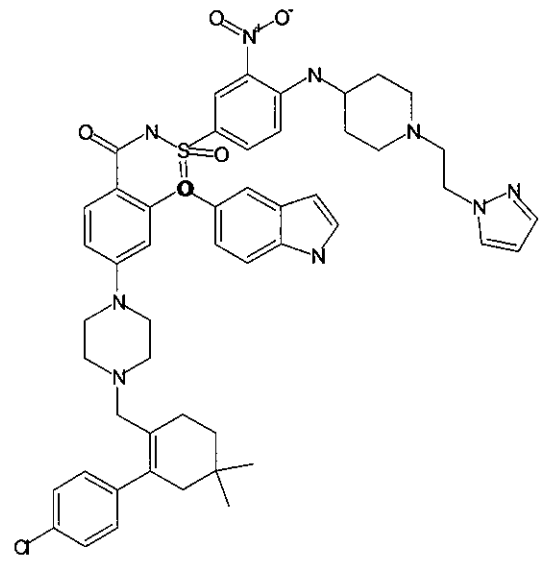
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 240A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26 C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,26 (s, 2H), 8,55 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27-7,29 (m, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,99 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,04 (t, 1H), 3,67-3,72 (m, 4H), 3,56 (t, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,12-2,17 (m, 6H), 1,95-2,01 (m, 5H), 1,80-1,85 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,24 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 242

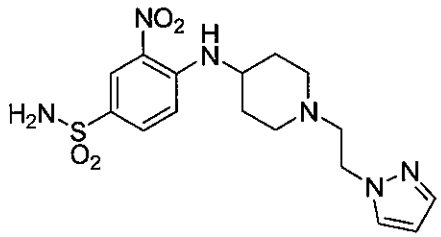
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-hidróxi-1-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 2-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol por (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico no EXEMPLO 187B. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,03 (t, 1H), 3,83-3,87 (m, 2H), 3,56-3,73 (m, 4H), 3,26 (t, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,12-2,17 (br s, 4H), 1,58-1,62 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 243

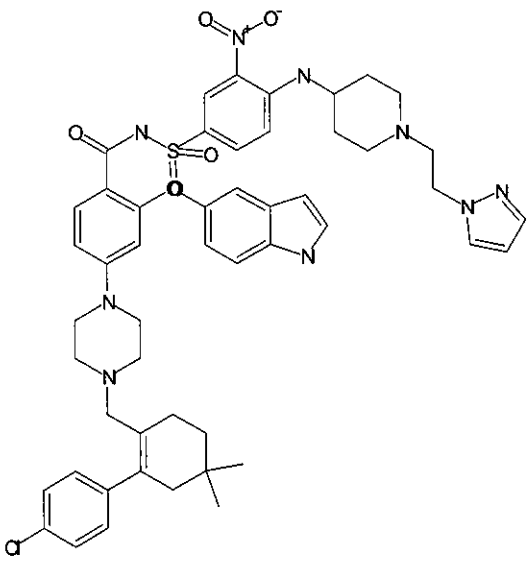
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-({1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidin-4-il}amino)fenil]sulfonil}benzamida



EXEMPLO 243A

4-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

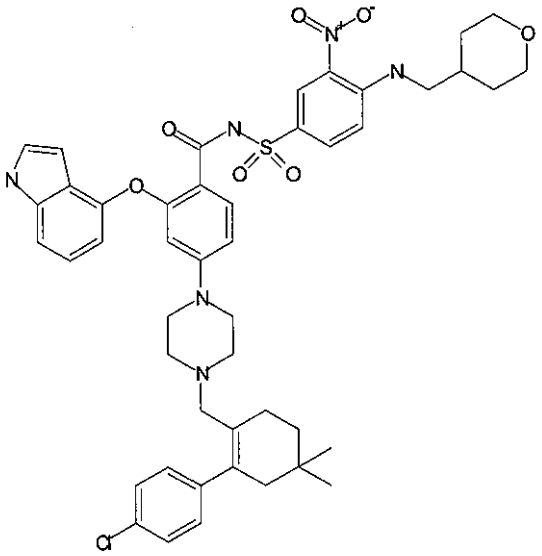
O composto do título foi preparado através da substituição de 1-(2-bromoetil)-1H-pirazol por 1,1,1-trifluoro-4-iodobutano no EXEMPLO 210A. Após concentração da mistura de reação, o composto do título foi coletado por filtração da pasta fluida de éter.



EXEMPLO 243B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-({1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidin-4-il}amino)fenil]sulfonil}benzamida

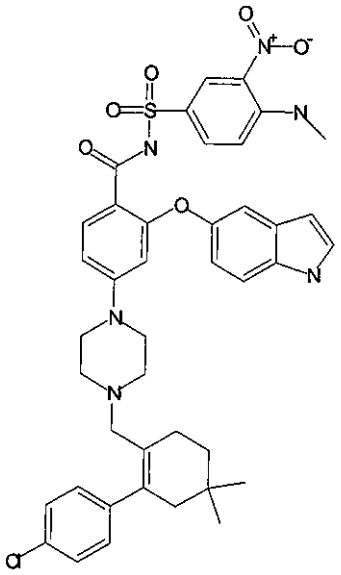
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 243A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,25 (br s, 1H), 11,14 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,22 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,65 (br s, 1H), 3,02 (m, 4H), 2,78 (m, 6H), 2,27 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,94 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,23 (br s, 1H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 244

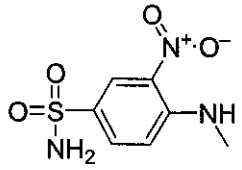
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,26 (s, 2H), 8,61 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,04 (t, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,25-3,31 (m, 6H), 3,05 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,14-2,18 (m, 6H), 1,87-1,90 (m, 2H), 1,61-1,63 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 245

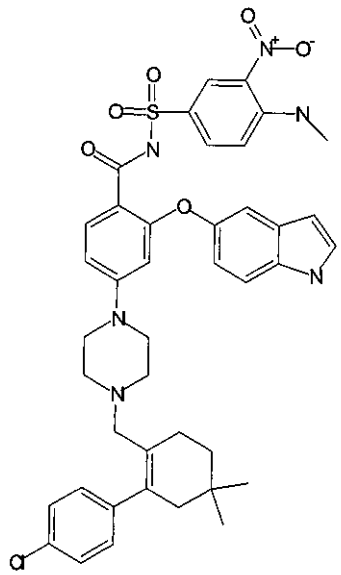
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{[4-(metilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida



EXEMPLO 245A

4-(metilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de metanamina por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina no EXEMPLO 1F.

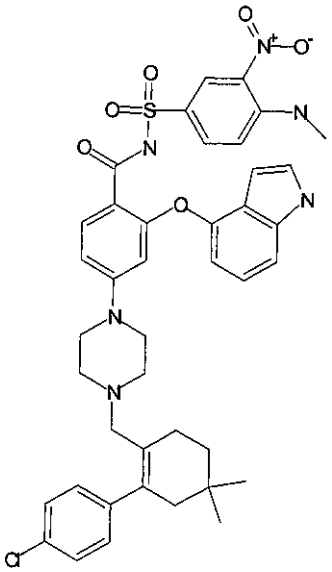


EXEMPLO 245B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-

iloxi)-N-{[4-(metilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

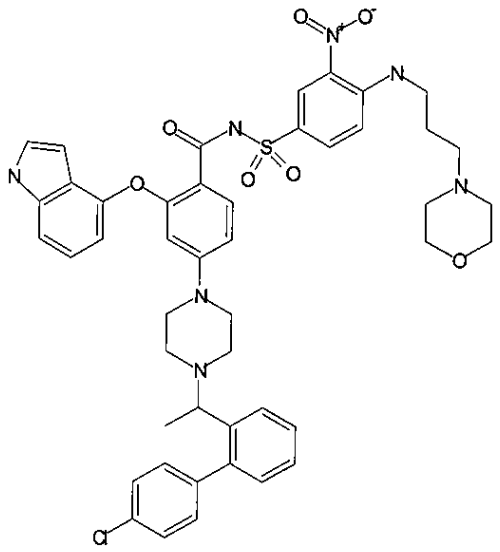
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 245A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d $_6$) δ 11,12 (m, 2H), 8,54 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,06 (m, 3H), 6,85 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,96 (d, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 246

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

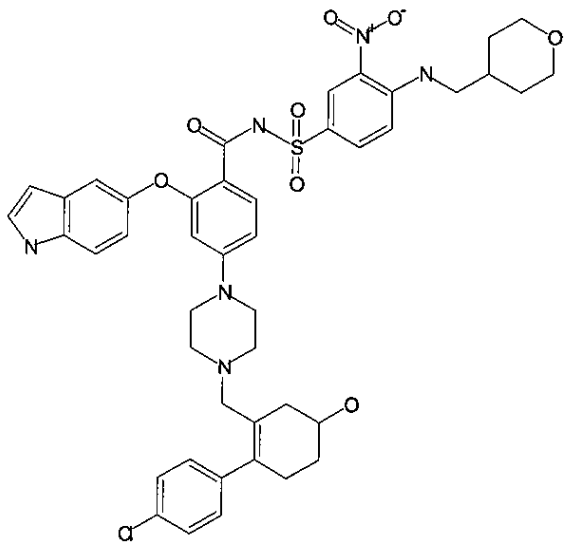
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 245A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,32 (br s, 1H), 11,20 (br s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,94 (t, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,25 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,97 (d, 3H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 247

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

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 175E por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 7A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (500 MHz, PIRIDINA-d_5) δ ppm 12,45 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 8,96 (t, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,35 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,61 (d, 1H), 3,78 (t, 4H), 3,41 (q, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,34 (m, 6H), 2,24 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,15 (d, 3H).

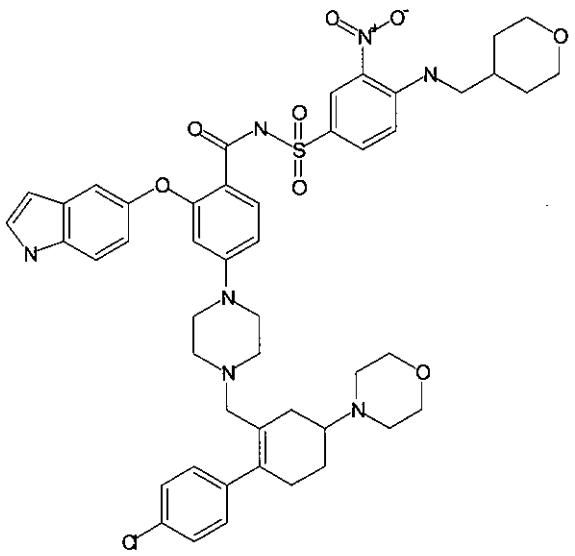


EXEMPLO 248

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

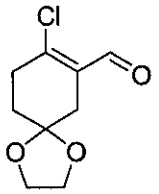
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 224D por

EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,11 (m, 4H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,28 (m, 6H), 3,03 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,18 (m, 3H), 1,87 (m, 3H), 1,53 (m, 5H), 1,26 (m, 7H).



EXEMPLO 249

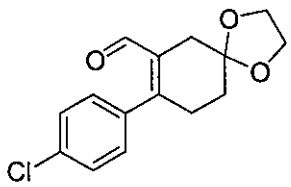
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-morfolin-4-ilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 249A

8-cloro-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-eno-7-carbaldeído

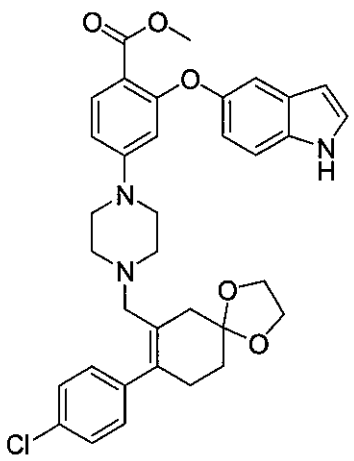
O composto do título foi preparado através da substituição de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona por 4-(tert-butildimetilsililóxi)ciclohexanona no EXEMPLO 224A.



EXEMPLO 249B

8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-eno-7-carbaldeído

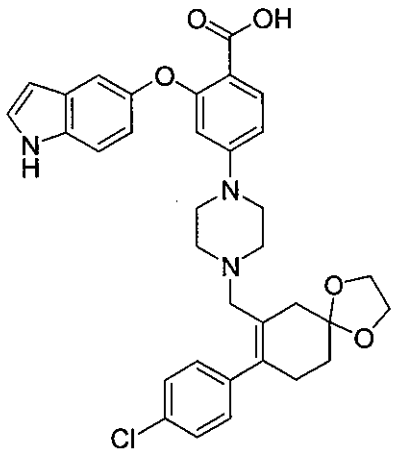
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 249A por EXEMPLO 224A no EXEMPLO 224B.



EXEMPLO 249C

2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metila

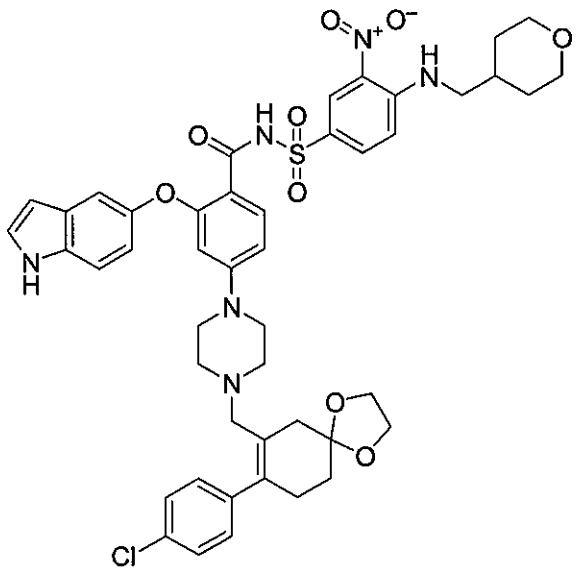
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 249B por EXEMPLO 224B no EXEMPLO 224C.



EXEMPLO 249D

Ácido 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzóico

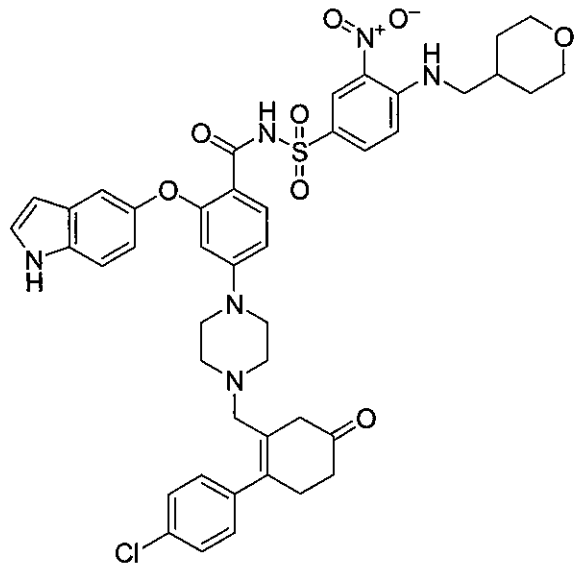
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 249C por EXEMPLO 224C no EXEMPLO 224D.



EXEMPLO 249E

2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

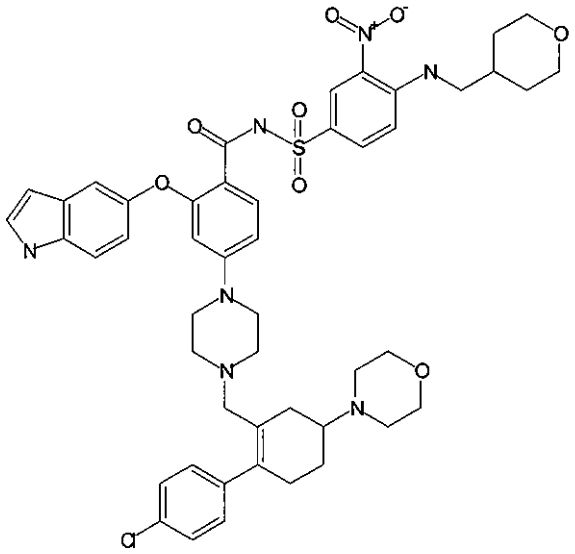
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 249D por EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 249F

2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-oxociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

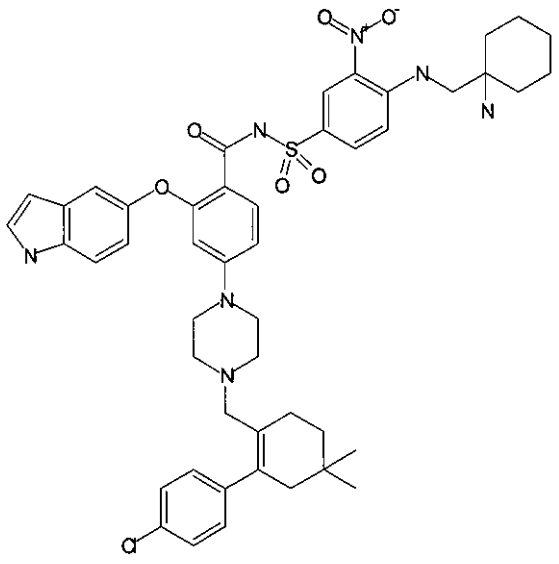
Uma mistura do EXEMPLO 249E (20 mg) e p-toluenossulfonato de piridínio (16,8 mg) em acetona/H_2O (1:1, 3 mL) foi aquecida em um microondas a 135°C por 8 minutos. A mistura foi diluída com diclorometano (100 mL), lavada com água e salmoura, e seca sob Na_2SO_4. Filtração e evaporação do solvente forneceram o produto.



EXEMPLO 249G

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-morfolin-4-ilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

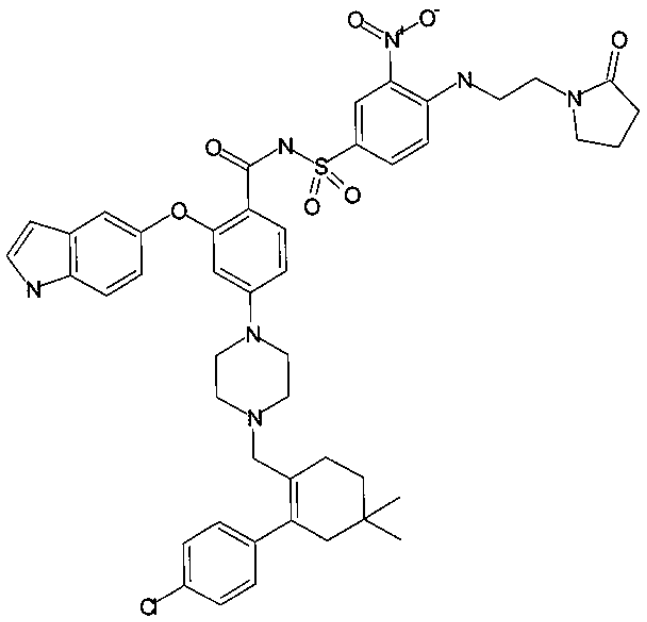
A uma mistura do EXEMPLO 249F (120 mg) em diclorometano (2 mL) e metanol (0,5 mL) foram adicionados morfolina (37mg) e complexo de borano de 2-picolina (15,04 mg). A mistura foi agitada durante a noite. A mistura foi em seguida diluída com diclorometano (200 mL) e lavada $NaHCO_3$ aquoso, água, e salmoura, e seca sob Na_2SO_4. O resíduo, após evaporação do solvente, foi dissolvido em diclorometano e cromatografado com 0-10% de 7N NH_3 em 5% de metanol em diclorometano para fornecer o composto do título. ^1H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,58 (m, 5H), 3,01 (m, 5H), 2,63 (m, 6H), 2,10 (m, 14H), 1,61 (m, 3H), 1,26 (m, 3H).



EXEMPLO 250

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

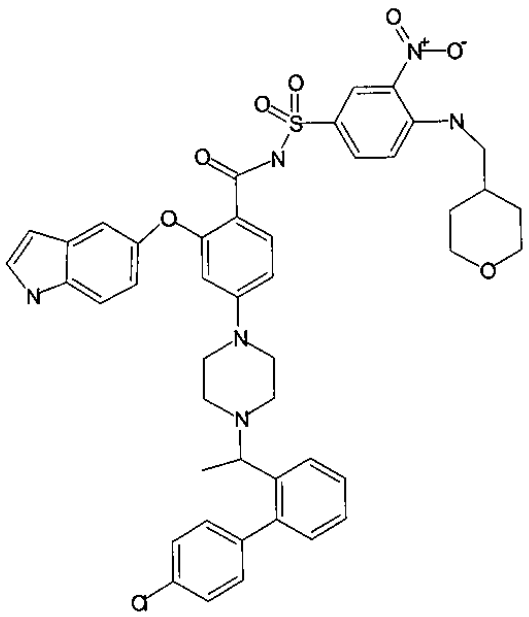
O composto do título foi preparado através da substituição de 1-(aminometil)ciclohexanamina, 2ácido clorídrico por (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico no EXEMPLO 187B. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,31-7,34 (m, 4H), 6,99-7,08 (m, 4H), 6,73 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,55 (d, 2H), 2,94 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,14-2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,50-1,64 (m, 8H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 251

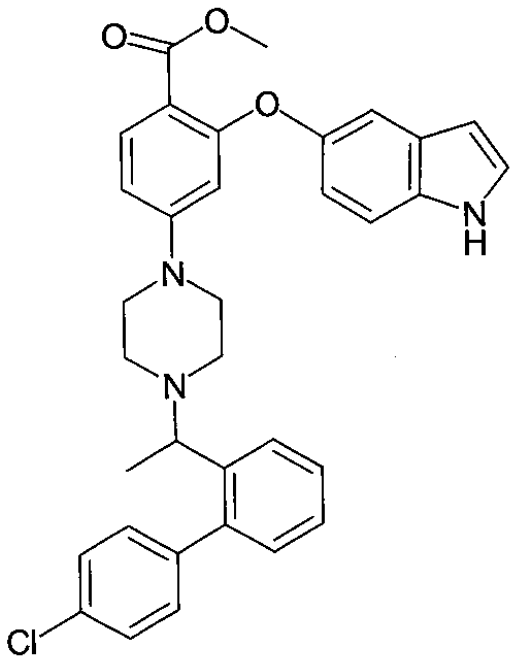
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona por (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico no EXEMPLO 187B. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,58-8,60 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,11-2,18 (m, 8H), 1,94 (s, 2H), 1,83-1,90 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 252

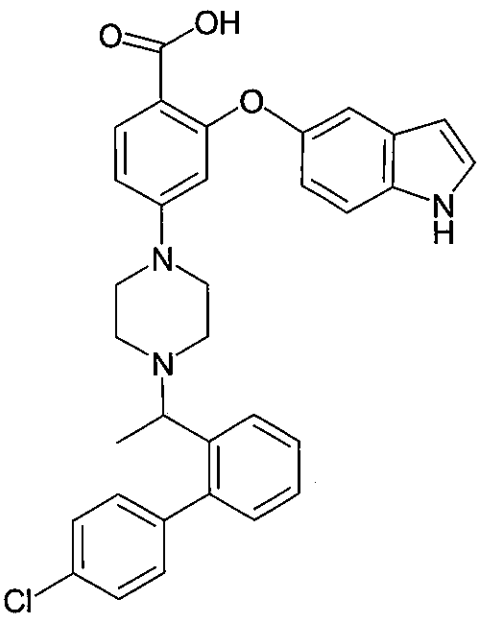
4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 252A

2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)benzoato de metila

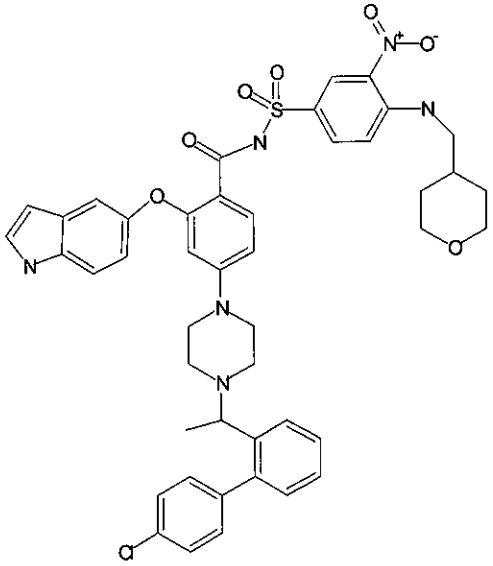
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175D através da substituição de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-fluorobenzoato de etila com EXEMPLO 26A.



EXEMPLO 252B

Ácido 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)benzóico

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175E através da substituição de EXEMPLO 175D por v 252A.

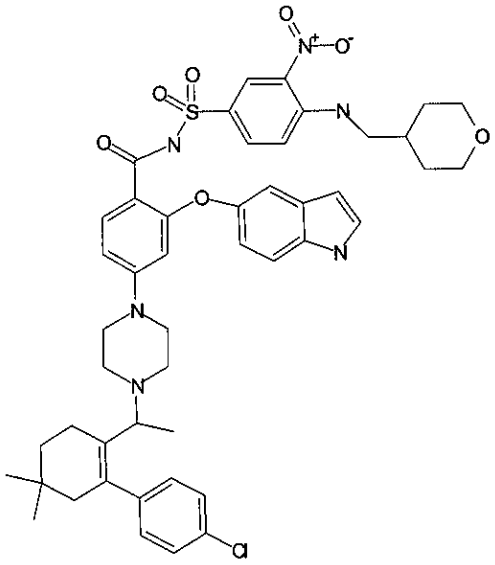


EXEMPLO 252C

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

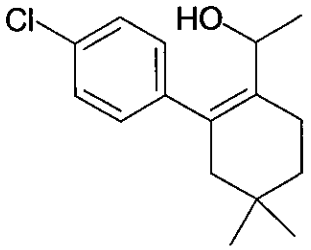
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175F através da substituição de EXEMPLO 175E por EXEMPLO 252B. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d$_6$) δ 11,20 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 3H), 7,25 - 7,29 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,08 - 7,13 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,22 - 3,32 (m, 4H), 3,00 (s, 4H), 2,33 (s, 2H), 2,18 (s, 2H), 1,84 - 1,95 (m, 1H), 1,56 - 1,66 (m, 2H), 1,21 - 1,31 (m, 3H),

1,16 (d, 3H).



EXEMPLO 253

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 253A

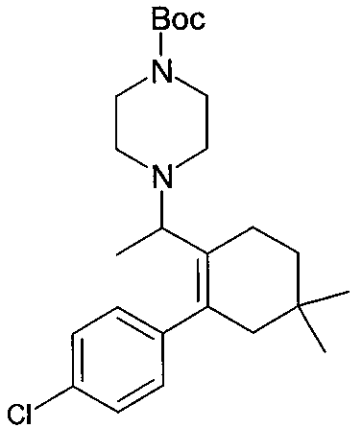
1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)etanol

A uma mistura do EXEMPLO 218A (3,52 g) em tetrahidrofurano (30 ml) foi adicionado lentamente cloreto de metilmagnésio (3 M em tetrahidrofurano, 7,08 ml) a -78°C. Após a adição estar completa, a mistura de reação foi agitada a 0°C por 30 minutos e água gelada foi adicionada. A mistura resultante foi extraída com diclorometano e a camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, eluindo com 0-100% de diclorometano em hexano para fornecer o composto do título.

EXEMPLO 253B

1-(2-(4-clorofenil)-4, 4-dimetilciclohex-1-enil)etanona

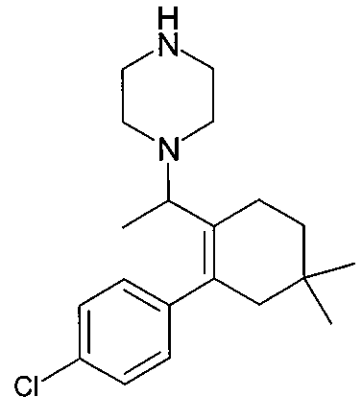
A uma mistura do EXEMPLO 253A (1,18 g) em diclorometano (20 ml) foi adicionado lentamente Periodinano Dess-Martin (2,457 g). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas e diluída com éter. A mistura resultante foi lavada com NaOH aquoso e água. A camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, eluindo com 0-100% de diclorometano em hexano para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 253C

4-(1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)etil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila

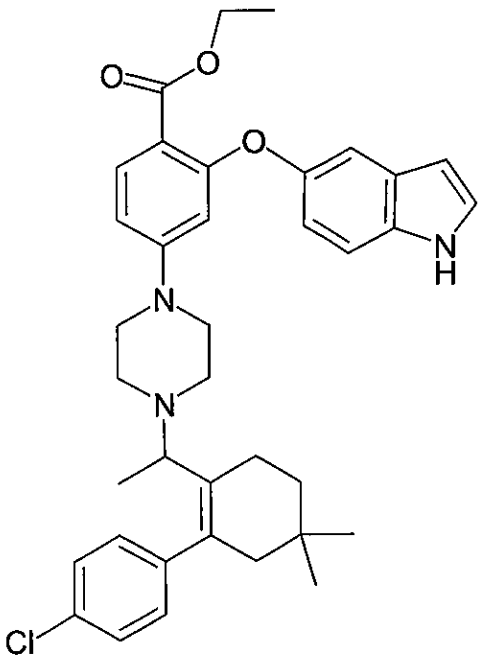
EXEMPLO 253B (2,06 g) e piperazina-1-carboxilato de tert-butila (2,92 g) foram tratados com isopropóxido de titânio (IV) (4,59 ml) em temperatura ambiente por 24 horas. Cianoborohidreto de sódio (0,493 g) em metanol (10 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante a noite e NaOH aquoso foi adicionado. A mistura resultante foi diluída com acetato de etila (300 ml). O precipitado foi filtrado e lavado com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura, seca sob Na_2SO_4, filtrada, e concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e carregado em uma coluna de sílica-gel, eluído com 0-25% de acetato de etila em diclorometano para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 253D

1-(1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)etil)piperazina

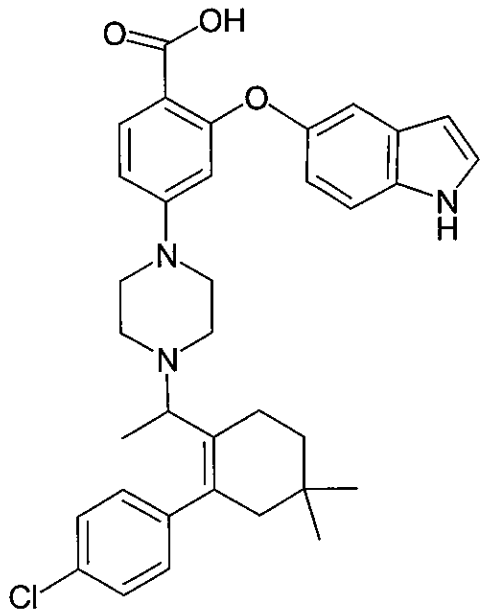
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175C através da substituição de EXEMPLO 175B por EXEMPLO 253C.



EXEMPLO 253E

2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-(1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)etil)piperazin-1-il)benzoato de etila

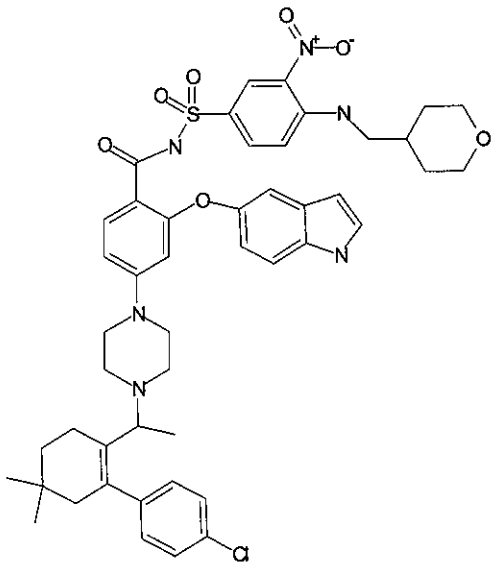
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175D através da substituição de 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-fluorobenzoato de etila e EXEMPLO 175C por EXEMPLO 26A e EXEMPLO 253D, respectivamente.



EXEMPLO 253F

Ácido 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-(1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)etil)piperazin-1-il)benzóico

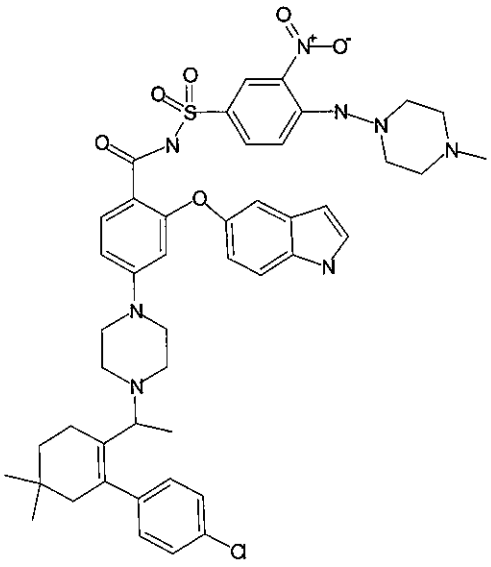
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175E através da substituição de EXEMPLO 175D por EXEMPLO 253E.



EXEMPLO 253G

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 177 através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 253F. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d$_6$) δ 11,18 (s, 2H), 8,62 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,22 - 3,31 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,57 - 2,73 (m, 1H), 2,23 (s, 4H), 1,78 - 2,15 (m, 5H), 1,57 - 1,65 (m, 2H), 1,32 - 1,42 (m, 2H), 1,19 - 1,31 (m, 2H), 1,01 (d, 3H), 0,91 (d, 6H).

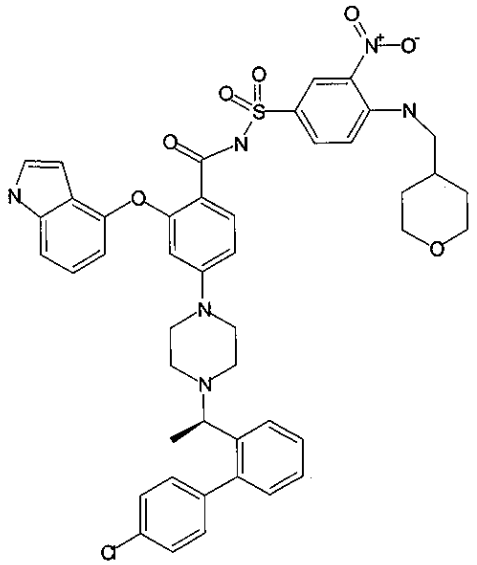


EXEMPLO 254

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175F através da substituição de EXEMPLO 175E e EXEMPLO 1F por EXEMPLO 253F e EXEMPLO 174A. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d $_6$) δ 11,15 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 - 7,41 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,12 (d, 1H), 2,81 - 3,04 (m, 10H), 2,58 - 2,67 (m, 1H), 2,29 - 2,45 (m, 5H), 2,15 - 2,28 (m, 4H), 1,92 - 2,13 (m, 3H), 1,82 (d, 1H), 1,29 - 1,41 (m, 2H), 1,00 (d, 3H), 0,91 (d, 6H).

ABS

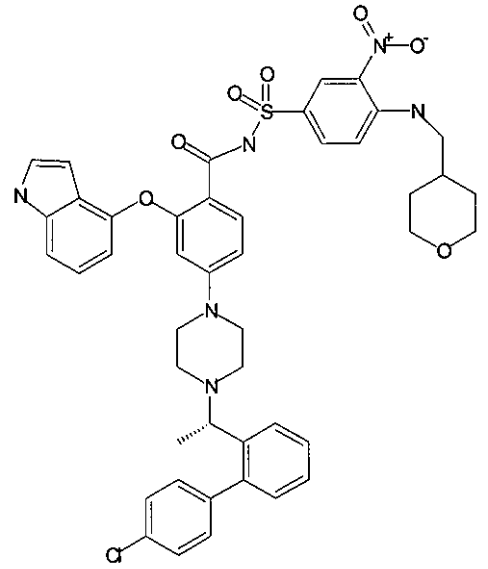


EXEMPLO 255

4-{4-[(1R)-1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi obtido pela separação da mistura racêmica de EXEMPLO 175F em um HPLC quiral. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d$_6$) δ 11,31 (1H, s), 11,25 (1H, s), 8,62 (1H, t), 8,50 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 7,53 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,37 (1H, t), 7,24 - 7,31 (4H, m), 7,17 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 7,07 (1H, d), 6,96 (1H, t), 6,69 (1H, dd), 6,42 (1H, d), 6,26 (2H, s), 3,85 (2H, dd), 3,21 - 3,33 (5H, m), 3,01 (4H, s), 2,29 - 2,39 (2H, m), 2,15 - 2,22 (2H, m), 1,83 - 1,94 (1H, m), 1,57 - 1,68 (2H, m), 1,22 - 1,31 (2H, m), 1,17 (3H, d).

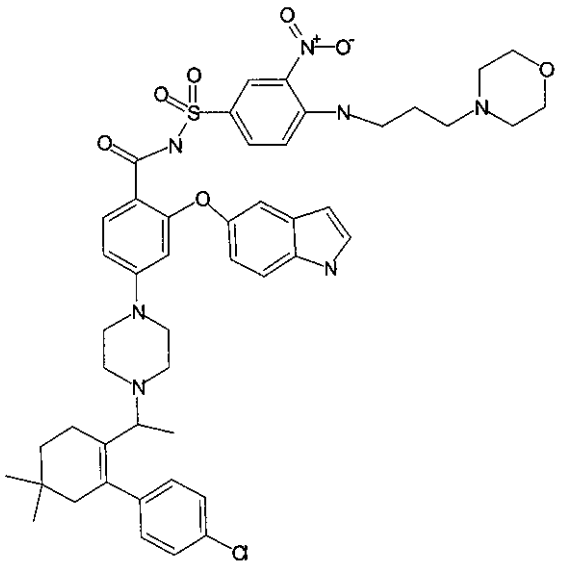
ABS



EXEMPLO 256

4-{4-[(1S)-1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi obtido pela separação da mistura racêmica de EXEMPLO 175F em um HPLC quiral. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,31 (1H, s), 11,25 (1H, s), 8,62 (1H, t), 8,50 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 7,53 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,37 (1H, t), 7,24 - 7,31 (4H, m), 7,17 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 7,07 (1H, d), 6,96 (1H, t), 6,69 (1H, dd), 6,42 (1H, d), 6,26 (2H, s), 3,85 (2H, dd), 3,21 - 3,33 (5H, m), 3,01 (4H, s), 2,29 - 2,39 (2H, m), 2,15 - 2,22 (2H, m), 1,83 - 1,94 (1H, m), 1,57 - 1,68 (2H, m), 1,22 - 1,31 (2H, m), 1,17 (3H, d).



EXEMPLO 257

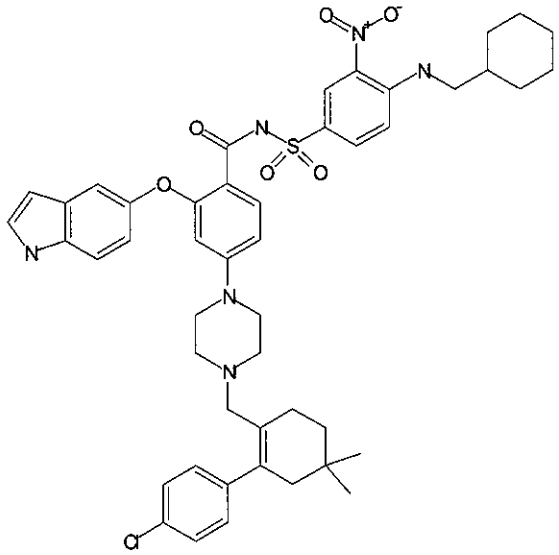
4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175F através da substituição de EXEMPLO 175E e EXEMPLO 1F por EXEMPLO 253F e EXEMPLO 7A. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d$_6$) δ 8,79 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,60 (t, 4H), 3,43 (q, 2H), 3,01 (s, 4H), 2,63 (d, 1H), 2,33 - 2,47 (m, 6H), 2,22 (d, 4H), 1,94 - 2,15 (m, 3H), 1,75 - 1,86 (m, 3H), 1,32 - 1,40 (m, 2H), 1,00 (d, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

EXEMPLO 258

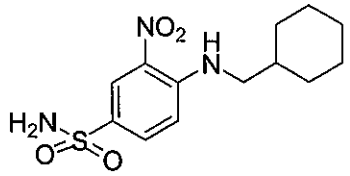
4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175F através da substituição de EXEMPLO 175E e EXEMPLO 1F por EXEMPLO 253F e EXEMPLO 173C. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d$_6$) δ 11,12 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 4H), 6,99 - 7,12 (m, 4H), 6,81 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,92 (dd, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,26 - 3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,77 (s, 1H), 2,54 - 2,66 (m, 3H), 2,15 - 2,30 (m, 4H), 1,94 - 2,14 (m, 5H), 1,73 - 1,87 (m, 3H), 1,57 - 1,68 (m, 2H), 1,44 - 1,54 (m, 2H), 1,31 - 1,40 (m, 2H), 1,00 (d, 3H), 0,91 (d, 2H).



EXEMPLO 259

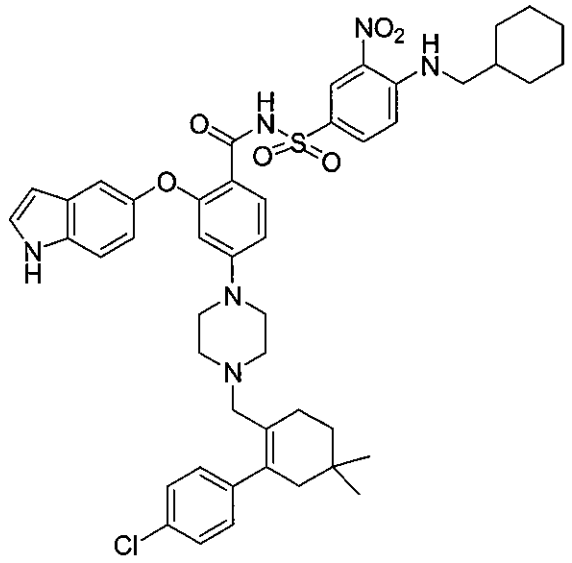
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 259A

4-(ciclohexilmetilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

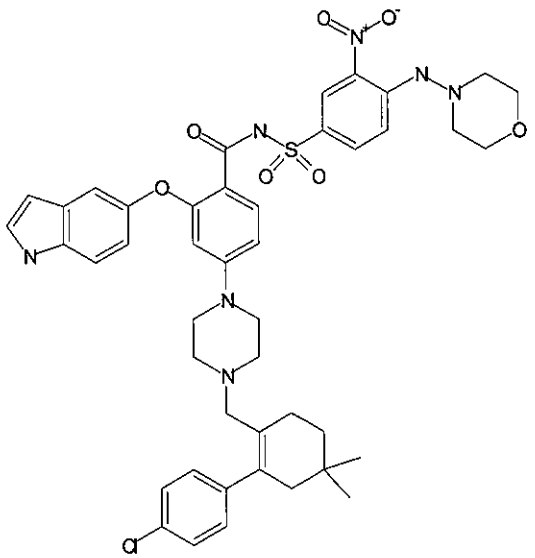
O composto do título foi preparado através da substituição de ciclohexilmetilamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 259B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

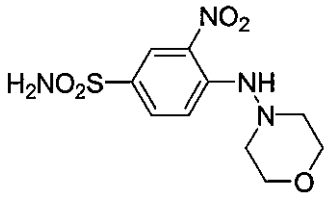
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 259A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 3,18 (t, 2H), 2,96 (br m, 4H), 2,65 (d, 2H), 2,06 (br m, 6H), 1,87 (s, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,30 (t, 2H), 1,11 (m, 2H), 0,91 (m, 3H), 0,85 (s, 6H).



EXEMPLO 260

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-

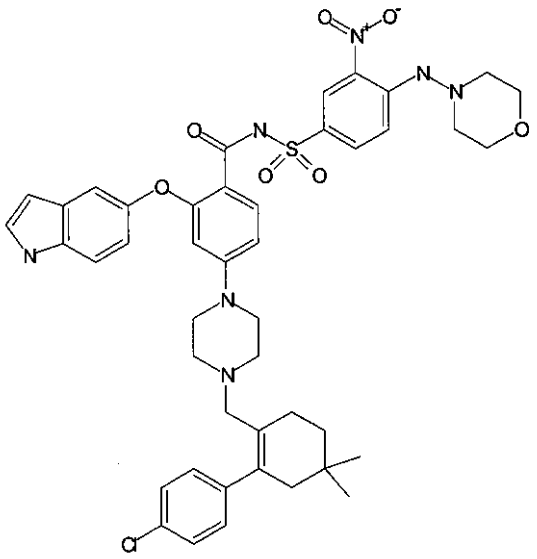
iióxi)-N-{[4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida



EXEMPLO 260A

4-(morfolinoamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

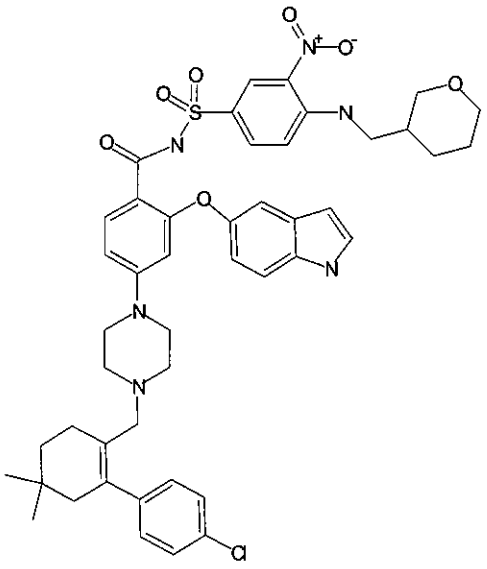
O composto do título foi preparado através da substituição de morfolin-4-amina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A.



EXEMPLO 260B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iióxi)-N-{[4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

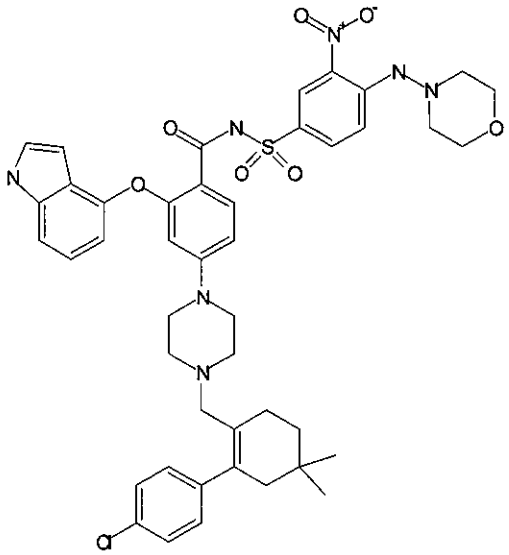
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 260A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d5) δ 9,28 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 2H), 7,40 - 7,46 (m, 3H), 7,09 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,74 (d, 2H), 3,00 - 3,08 (m, 4H), 2,89 (d, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,24 (t, 2H), 2,08 - 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 261

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175F através da substituição de EXEMPLO 175E e EXEMPLO 1F por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 180A, respectivamente. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d $_6$) δ 11,17 (s, 2H), 8,45 - 8,70 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,23 - 3,38 (m, 3H), 3,18 (dd, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,07 - 2,21 (m, 6H), 1,79 - 1,96 (m, 4H), 1,57 - 1,64 (m, 1H), 1,41 - 1,51 (m, 1H), 1,37 (t, 2H), 1,22 - 1,33 (m, 1H), 0,92 (s, 6H).

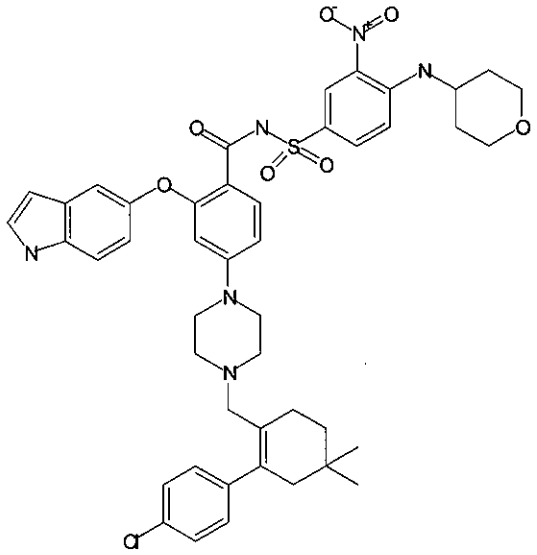


EXEMPLO 262

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-

ilóxi)-N-{[4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

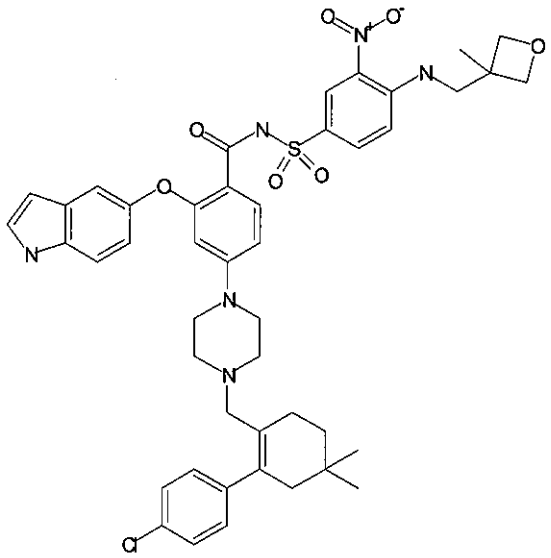
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 260A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d5) δ 12,45 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,17 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,05 - 7,13 (m, 3H), 6,71 - 6,81 (m, 3H), 6,67 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,61 - 3,78 (m, 2H), 2,99 - 3,08 (m, 4H), 2,89 (d, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,08 - 2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 263

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]sulfonil}benzamida

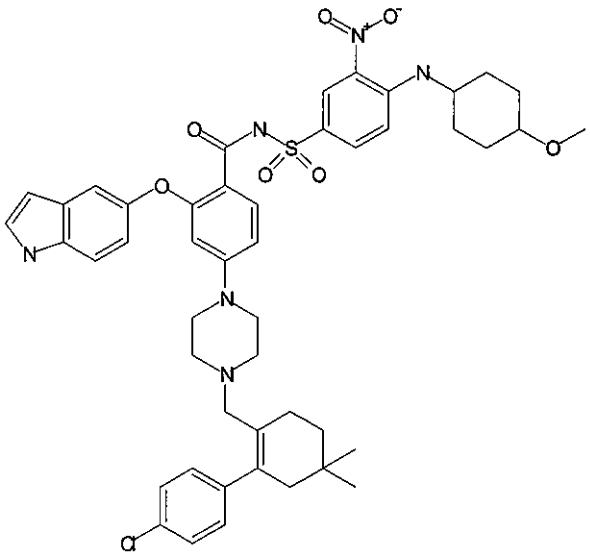
O composto do título foi preparado através da substituição de tetrahidro-2H-piran-4-amina, ácido clorídrico por (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico no EXEMPLO 187B. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,15 (s, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37-7,40 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,22 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,85-3,87 (m, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,11-2,16 (m, 7H), 1,87-1,93 (m 4H), 1,58-1,62 (m, 2H), 1,36 (t, 2H), 0,90 (s, 6H).



EXEMPLO 264

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

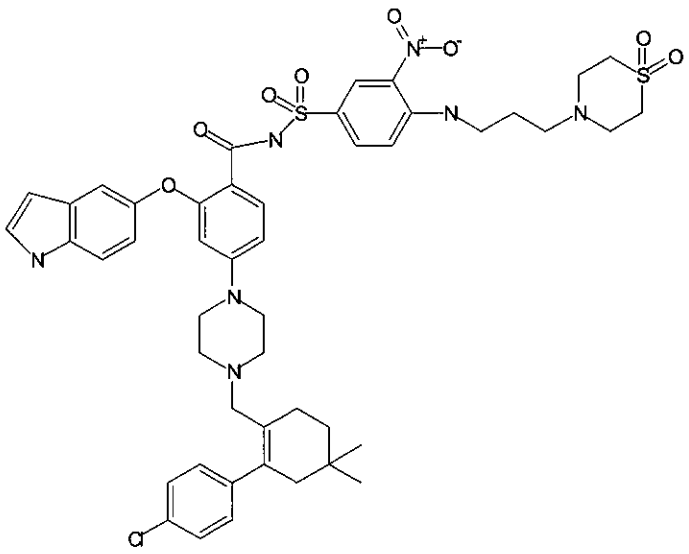
O composto do título foi preparado através da substituição de (3-metiloxetan-3-il)metanamina por (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico no EXEMPLO 187B. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,14 (s, 2H), 8,67 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,12-7,14 (m, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,44 (d, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,01 (s, 4H), 2,70 (s, 2H), 2,11-2,15 (m, 7H), 1,93 (s 3H), 1,36 (t, 2H), 0,90 (s, 6H).



EXEMPLO 265

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metoxiciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

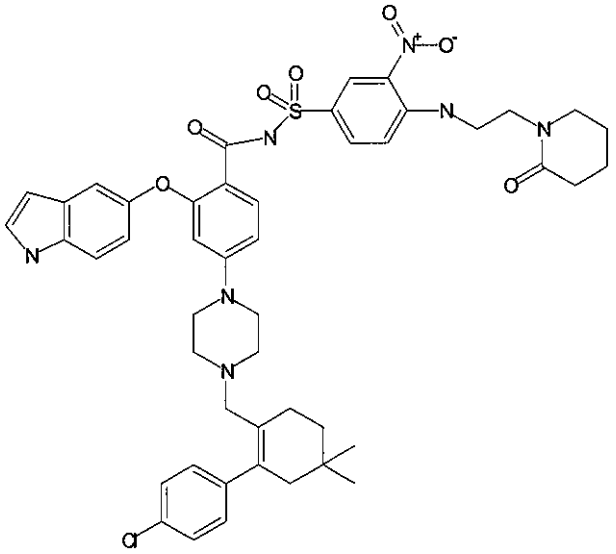
O composto do título foi preparado através da substituição de 4-metoxiciclohexanamina por (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico no EXEMPLO 187B. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,16 (s, 2H), 8,83 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,24-3,25 (m, 5H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,14-2,17 (m, 8H), 1,92 (m 3H), 1,63-1,65 (m,2 H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 266

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

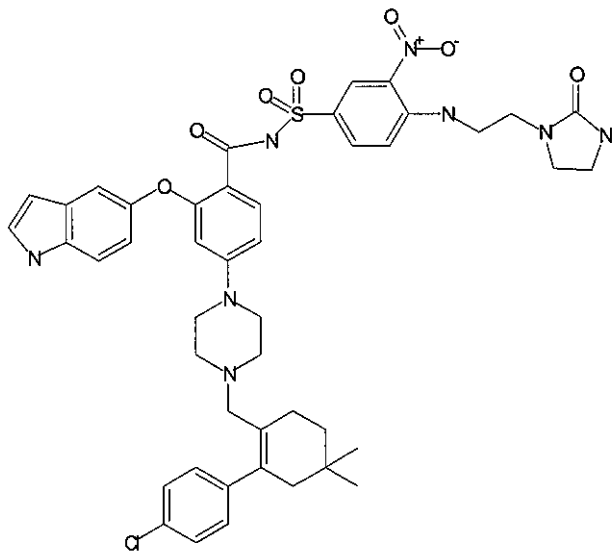
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzeno sulfonamida e 4-(3-aminopropil)tiomorfolina-1,1-dióxido por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,89 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,78 (t, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 267

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxopiperidin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzeno sulfonamida e 1-(2-aminoetil)piperidina-2-ona por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,28 (t, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,17 (m, 8H), 1,94 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

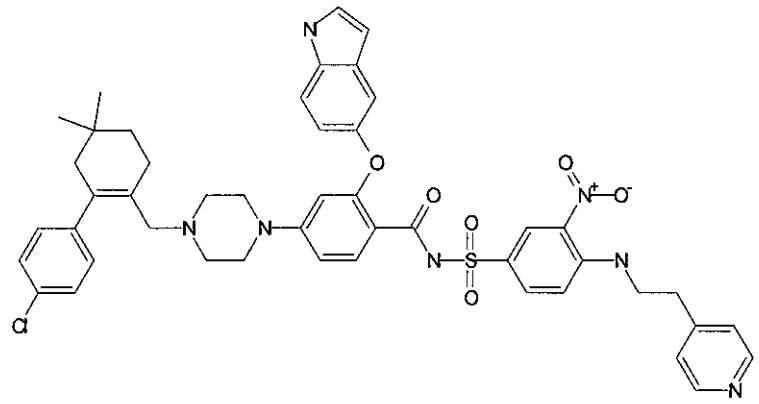


EXEMPLO 268

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 187A por

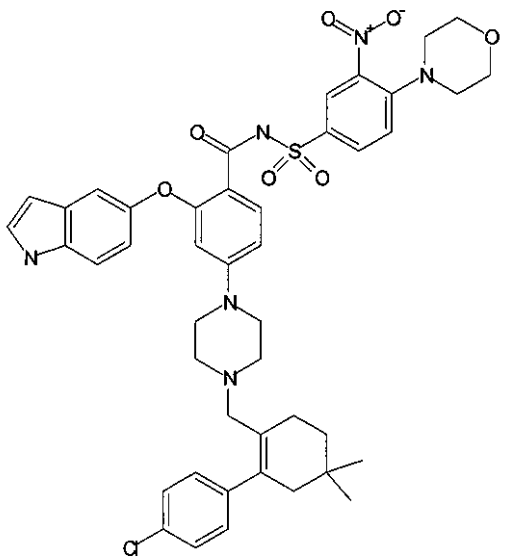
4-cloro-3-nitrobenzeno sulfonamida e 1-(2-aminoetil)-2-imidazolidona por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 6,15 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,14 (m, 6H), 1,93 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 269

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(2-piridin-4-iletil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

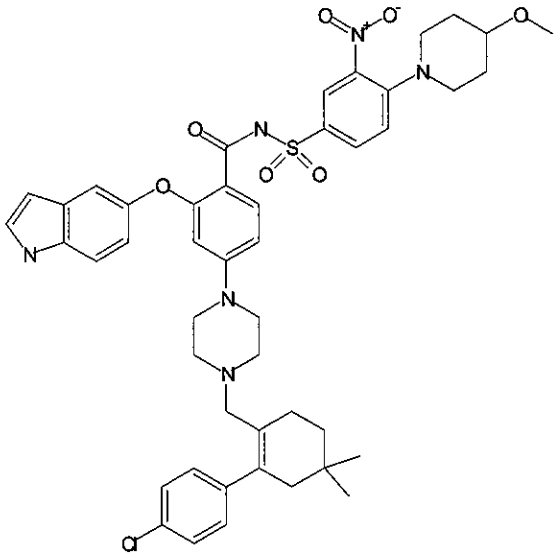
O composto do título foi preparado através da substituição de 4-(2-aminoetil)piridina por 1-(2-metoxietil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A, exceto o material foi purificado por HPLC preparativa em uma coluna Fenomenex Luna C8(2) 5 um 100Å AXIA (30 mm × 75 mm). Um gradiente de acetonitrila e 0,1% de ácido trifluoroacético em água foram usados, a uma taxa de fluxo de 50 mL/minuto (0-0,5 minuto em 10% de acetonitrila, 0,5-6,0 minutos em gradiente linear de 10-100% de acetonitrila, 6,0-7,0 minutos em 100% de acetonitrila, 7,0-8,0 minutos em gradiente linear de 100-10% de acetonitrila) para isolar o composto do título como o sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,45 (br s, 1H), 11,18 (br s, 1H), 8,77 (d, 2H), 8,61 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,43-7,37 (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,77 (q, 2H), 3,68-3,54 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,45 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 270

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-morfolin-4-il-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

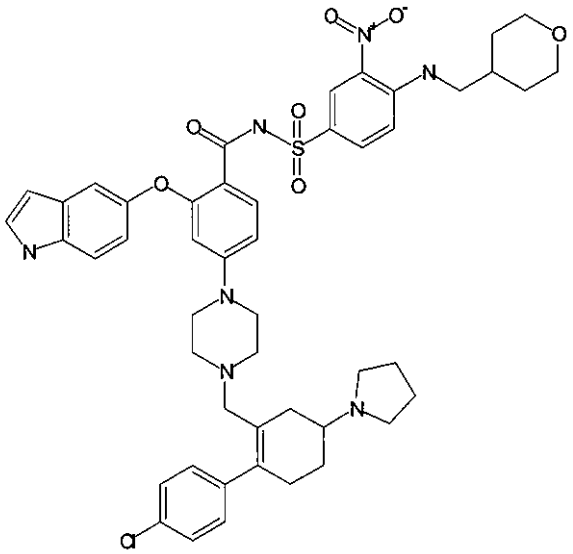
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida e morfolina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A, exceto o material bruto foi purificado por HPLC preparativa usando uma coluna C18, 250 x 50 mm, 10µ, e eluindo com um gradiente de 20-100% de CH_3CN versus 0,1% de ácido trifluoroacético em água, fornecendo o composto do título como um sal de trifluoroacetato. O sal foi dissolvido em diclorometano (6 mL) e foi lavado com 50% de $NaHCO_3$ aquoso. A camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada, e concentrada para fornecer o composto do título. ^1H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,69 (t, 4H), 3,13 (t, 4H), 3,03 (br s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,19 (br s, 4H), 2,14 (br t, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 271

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

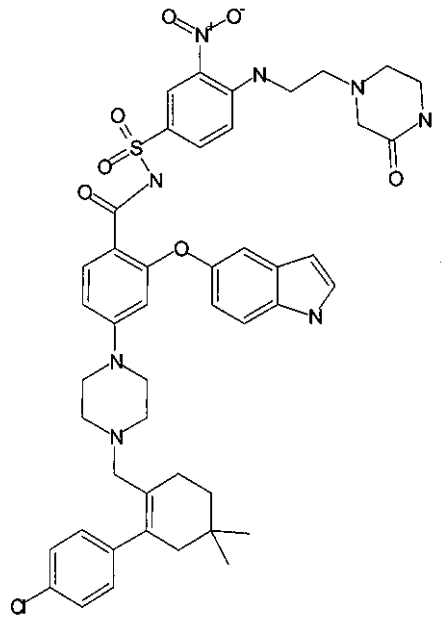
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida e 4-metóxi-piperidina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A, exceto o material bruto foi purificado por HPLC preparativa usando uma coluna C18, 250 x 50 mm, 10µ, e eluindo com um gradiente de 20-100% de CH_3CN versus 0,1% de ácido trifluoroacético em água, fornecendo o produto como um sal de trifluoroacetato. O sal foi dissolvido em diclorometano (6 mL) e lavado com 50% de $NaHCO_3$ aquoso. A camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada, e concentrada para fornecer o composto do título. ^1H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,00 (m, 6H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (br s, 4H), 2,13 (br t, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 272

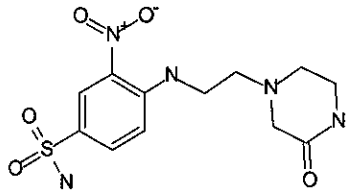
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-pirrolidin-1-ilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de pirrolidina por morfolina no EXEMPLO 249G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,83 (m, 3H), 3,06 (m, 15H), 2,23 (m, 6H), 1,84 (m, 6H), 1,62 (m, 4H), 1,24 (m, 3H).



EXEMPLO 273

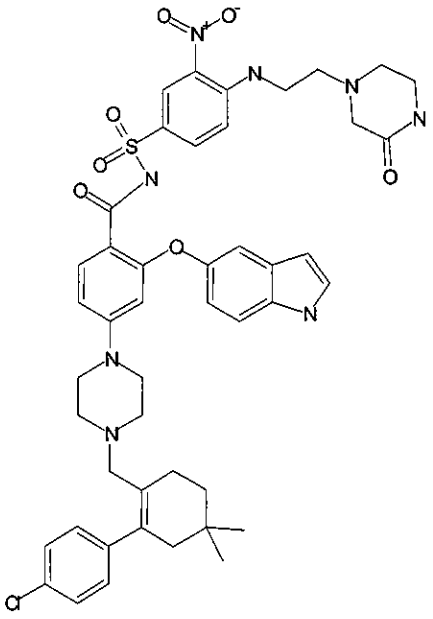
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 273A

3-nitro-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etilamino]-benzenossulfonamida

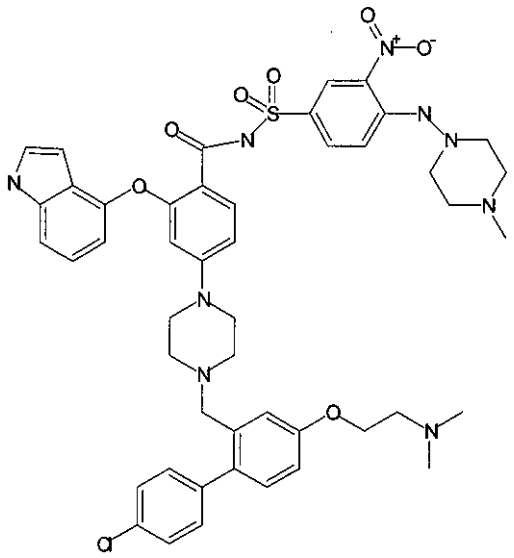
4-(2-Amino-etil)-piperazin-2-ona (5,51 g) e trietilamina (9,07 mL, 6,59 g) foram adicionadas a 1,4-dioxano (100 mL), N,N-dimetilacetamida (20 mL), e água (10 mL) e misturadas até dissolverem. 4-Cloro-3-nitrobenzenossulfonamida (7,00 g) foi adicionada, e a mistura foi aquecida a 90°C por 16 horas. A mistura foi resfriada e o solvente foi removido a vácuo. O material bruto foi purificado por recristalização a partir de 20% de metanol em diclorometano com lavagem subsequente do sólido recristalizado com 10% de metanol em diclorometano seguido pela lavagem com 100% de diclorometano.



EXEMPLO 273B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

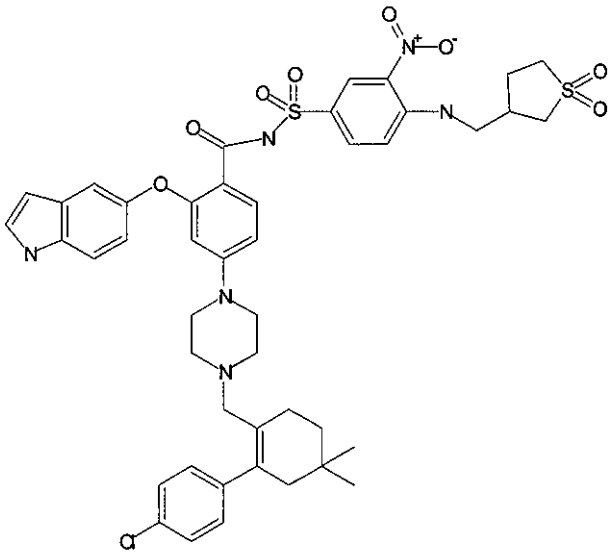
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 273A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,15 (br s, 1H), 8,73 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,06-7,01 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,48 (q, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,04 (m, 6H), 2,72 (br s, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,16 (m, 8H), 1,95 (br s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 274

4-[4-({4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etóxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 125D por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 174A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,62 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 9,55 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,55 (m, 5H), 7,35 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,53 (m, 8H), 3,30 (m, 8H), 3,23 (m, 4H), 2,90 (s, 6H), 2,84 (s, 3H).

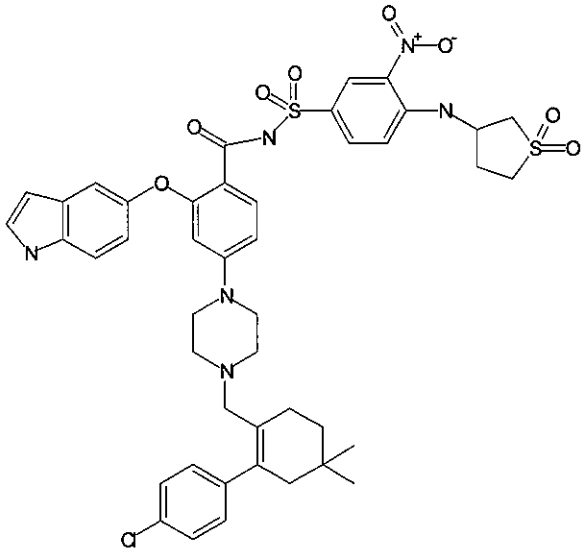


EXEMPLO 275

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 187A por

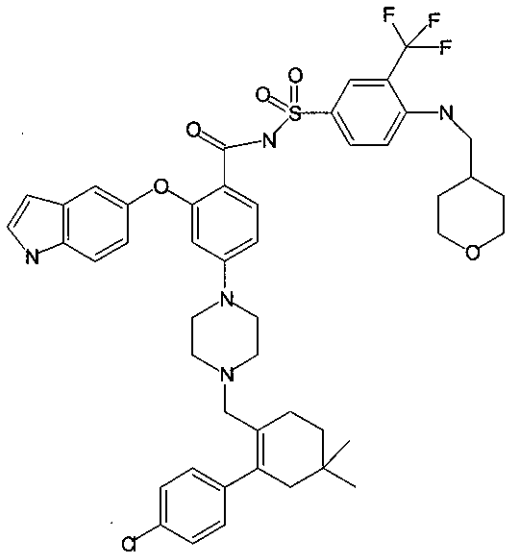
4-cloro-3-nitrobenzeno sulfonamida e cloridrato de (1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metilamina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A.[1]H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,72 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,55 (t, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,05 (m, 5H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).



EXEMPLO 276

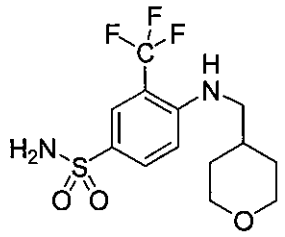
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzeno sulfonamida e 1,1-dioxidotetrahidrotieno-3ilamina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A. [1]H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,20 (bs, 1H), 11,15 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).



EXEMPLO 277

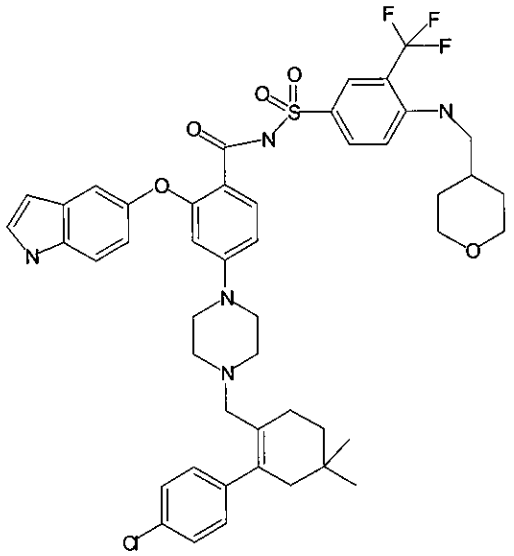
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}benzamida



EXEMPLO 277A

4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-(trifluorometil)benzenossulfonamida

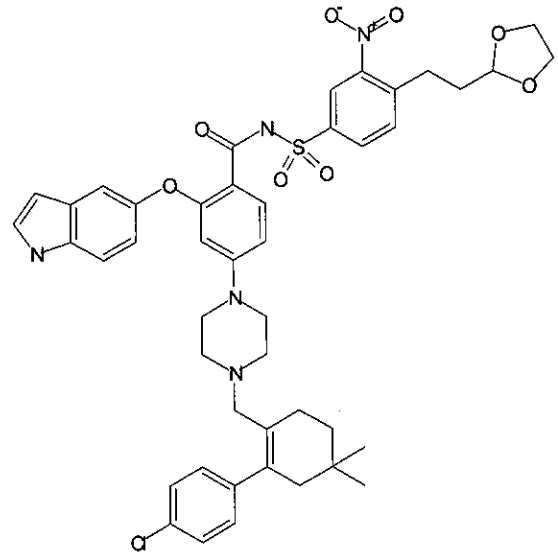
Uma mistura de 4-flúor-3-(trifluorometil)benzenossulfonamida (1,056 g), (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (0,5 g) e N,N-diisopropiletilamina (1,68 g) em solução de dimetilsulfóxido anidro (15 mL) foi aquecida a 90°C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 277B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 277A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

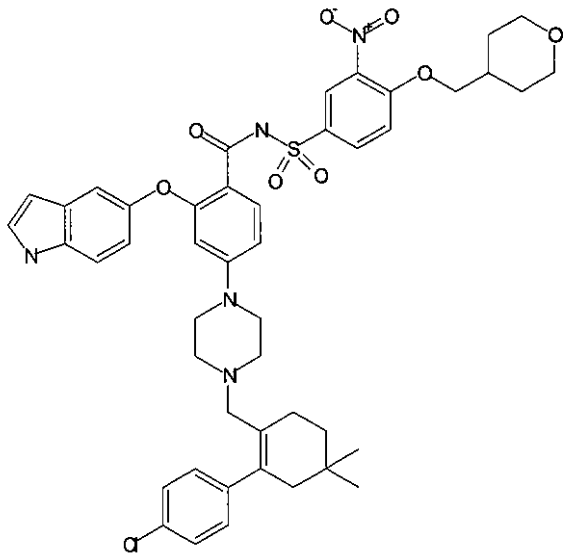


EXEMPLO 278

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

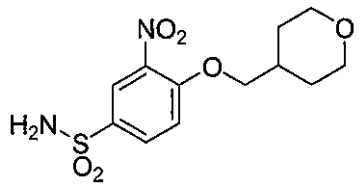
Uma mistura do EXEMPLO 187A (0,079 g), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-

il)fosfina (0,016 g), e acetato de paládio (0,0045 g) em tetrahidrofurano (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos. A esta mistura foi adicionado brometo de (2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)zinco(II) (0,6 mL). A mistura de reação foi agitada durante a noite. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa. As frações desejadas foram combinadas, e o solvente orgânico foi parcialmente removido. A mistura resultante foi tratada com $NaHCO_3$ aquoso saturado, extraída com acetato de etila, seca sob $MgSO_4$, filtrada, e concentrada para fornecer o composto do título. ^1H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55 (br s., 1H), 7,52 (d, 1H), 7,33-7,39 (m, 4H), 7,08 (br s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,85 (t, 1H), 3,87-3,89 (m, 2H), 3,76-3,79 (m, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,91-2,94 (m, 2H), 2,11-2,15 (m, 4H), 1,88-1,91 (s, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 279

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida

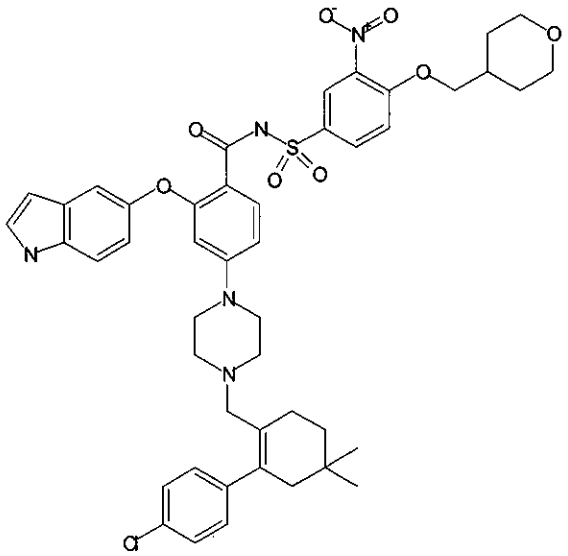


EXEMPLO 279A

3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)benzenossulfonamida

(Tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (2,0 g) em tetrahidrofurano (20 mL) foi tratado com 60% de NaH (1,377 g). A mistura foi agitada por 20 minutos em temperatura ambiente. A esta mistura foi adicionada 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida (2,84 g) em porções. A reação foi agitada por outras 2 horas. A mistura foi vertida em água, neutralizada com 10%

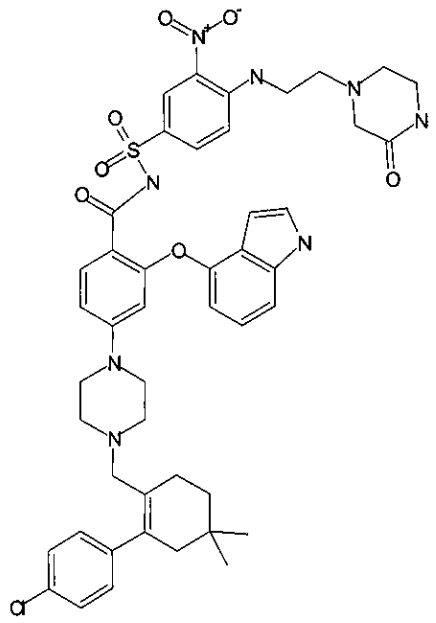
de HCl, e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sob $MgSO_4$, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna flash em sílica-gel eluindo com 20%-60% de acetato de etila em hexanos.



EXEMPLO 279B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{[3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida

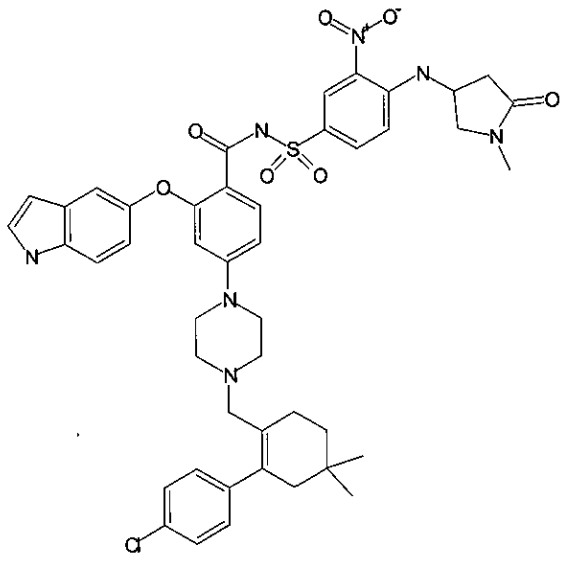
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 279A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38-7,41 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,08 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,12-2,22 (m, 4H), 1,95 (br s, 2H), 1,64 (dd, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 280

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

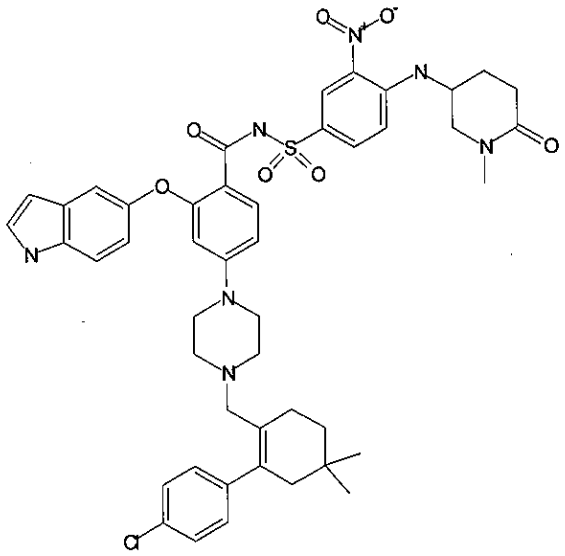
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 273A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,24 (br s, 1H), 8,72 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,28-6,23 (m, 2H), 3,48 (q, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,04 (m, 6H), 2,70 (br s, 2H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,16 (m, 8H), 1,95 (br s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 281

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida e cloridrato de 4-amino-1-metilpirrolidin-2-ona por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A, exceto o bruto foi purificado por HPLC preparativa usando uma coluna C18, 250 x 50 mm, 10µ, e eluindo com um gradiente de 20-100% de CH_3CN versus 0,1% de ácido trifluoroacético em água, fornecendo o produto como um sal de trifluoroacetato. O sal foi dissolvido em diclorometano (6 mL) e lavado com 50% de $NaHCO_3$ aquoso. A camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada, e concentrada para fornecer o composto do título. ^1H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,34 (br d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,83 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,02 (br s, 4H), 2,81 (dd, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,40 (dd, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

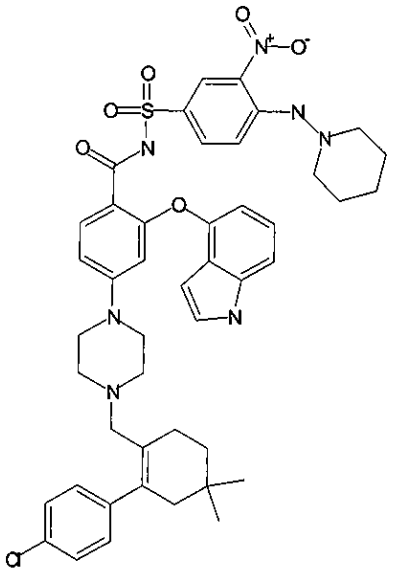


EXEMPLO 282

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

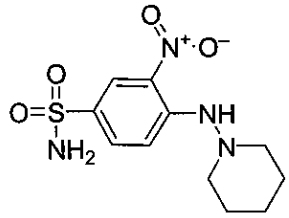
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida e cloridrato de 5-amino-1-metilpiperidin-2-ona por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A, exceto o bruto foi purificado por HPLC preparativa usando uma coluna C18, 250 x 50 mm, 10µ, e eluindo com um gradiente de 20-100% de CH_3CN versus 0,1% de ácido trifluoroacético em água, fornecendo o produto como um sal de trifluoroacetato. O sal foi dissolvido em diclorometano (6 mL) e lavado com 50% de $NaHCO_3$ aquoso. A camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro e concentrada para fornecer o composto do título. ^1H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,31 (br d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,22 (m, 1H),

3,57 (dd, 1H), 3,02 (br s, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,72 (s, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 283

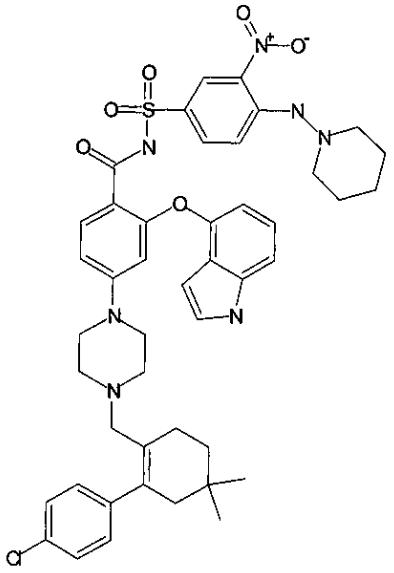
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{[3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil]sulfonil}benzamida



EXEMPLO 283A

3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)benzenossulfonamida

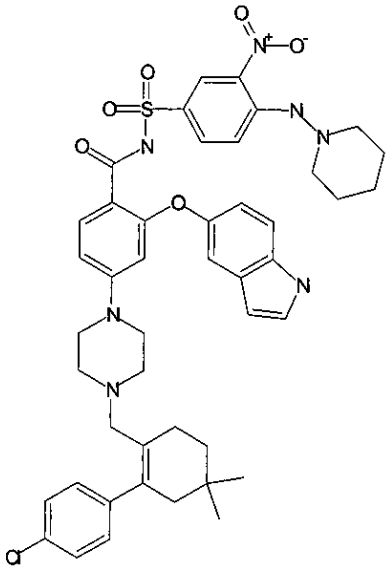
O composto do título foi preparado através da substituição de piperidin-1-amina por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 283B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{[3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil]sulfonil}benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 283A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,27 (brs, 1H), 11,33 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,52 (t, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,28 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,78 (m, 6H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,67 (m, 6H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

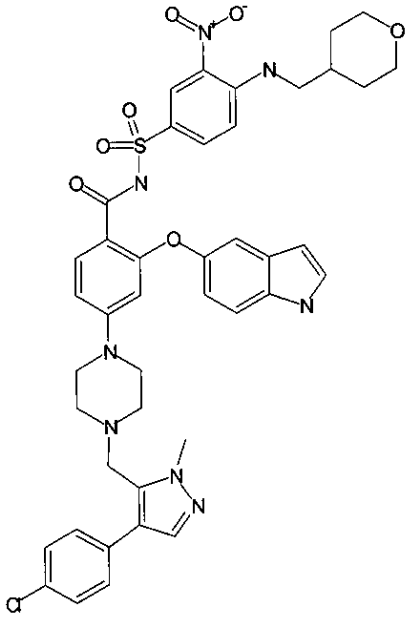


EXEMPLO 284

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{[3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil]sulfonil}benzamida

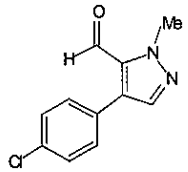
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 283A por

EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,07 (m, 3H), 6,82 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,75 (m, 6H), 2,16 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 285

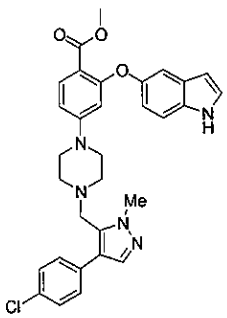
4-(4-{[4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 285A

4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldeído

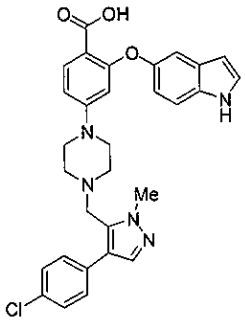
4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldeído (0,500 g), ácido 4-clorofenilborônico (0,455 g), brometo de tetrabutilamônio (0,853 g), carbonato de potássio (0,914 g) e acetato de paládio (0,030 g) foram agitados juntos em 5 mL de água e aquecidos a 45°C. Após agitar por 2,5 horas, a reação foi diluída com acetato de etila (75 mL) e lavada com água (25 mL), salmoura (50 mL), seca sob sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para fornecer o material bruto. O sólido foi cromatografado sob sílica-gel (SF40-80), eluído usando um gradiente de 5% a 25% de acetato de etila/hexanos durante 30 minutos.



EXEMPLO 285B

2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metila

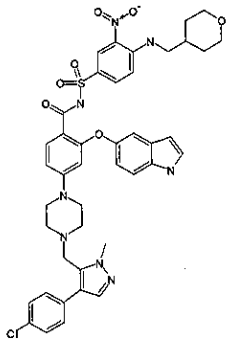
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 285A por 4'-clorobifenil-2 carboxaldeído e 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metila por piperazina-1-carboxilato de tert-butila no EXEMPLO 1A.



EXEMPLO 285C

Ácido 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzóico

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 285B por EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.

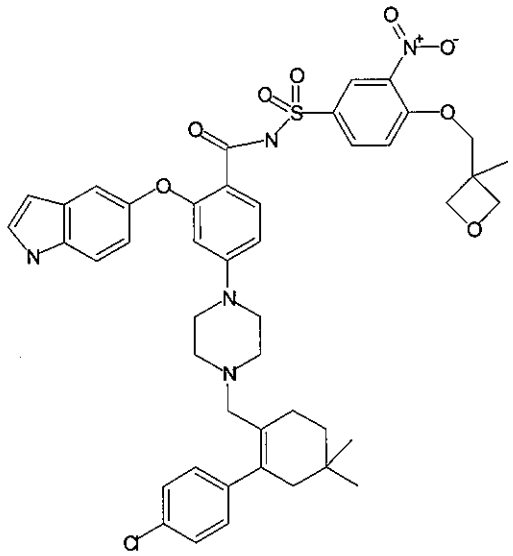


EXEMPLO 285D

2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

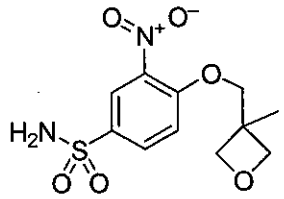
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 285C por EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300 MHz, CDCL3) δ 10,30 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 – 7,22

(m, 6H), 6,97 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,53 (d, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,33 – 3,19 (m, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,38 (s, 4H), 1,98 (d, 1H), 1,72 (s, 2H), 1,52 – 1,33 (m, 2H).



EXEMPLO 286

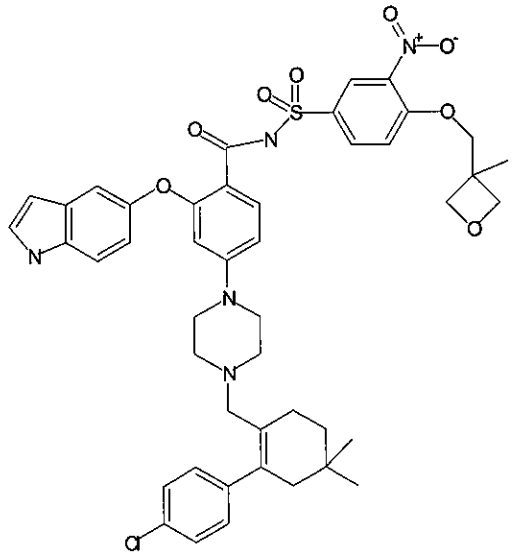
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(3-metiloxetan-3-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 286A

4-((3-metiloxetan-3-il)metóxi)-3-nitrobenzenossulfonamida

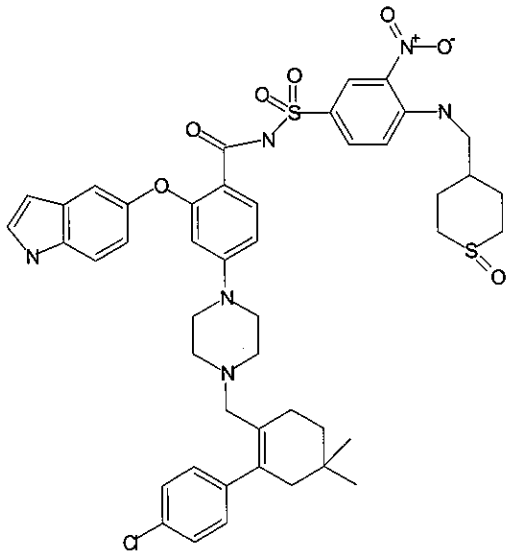
O composto do título foi preparado através da substituição de (3-metiloxetan-3-il)metanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 279A.



EXEMPLO 286B

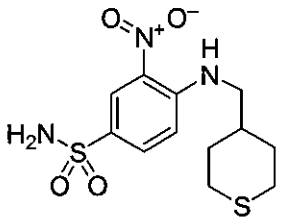
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(3-metiloxetan-3-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 286A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,91 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,36 (m, 5H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 287

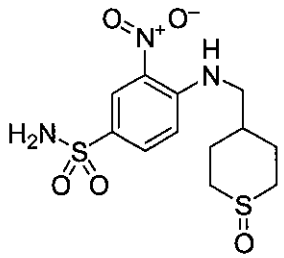
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 287A

3-nitro-4-((tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metilamino)benzenossulfonamida

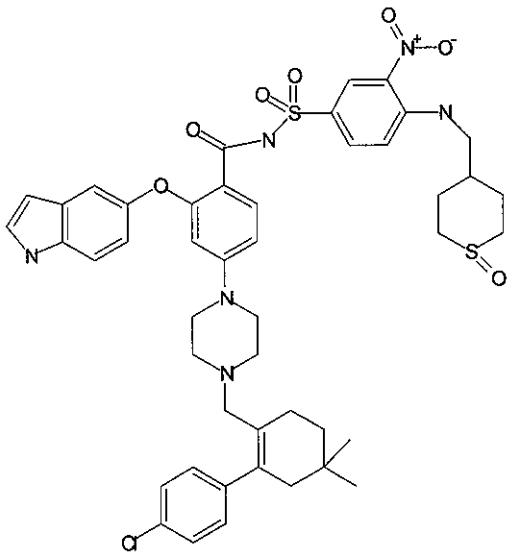
O composto do título foi preparado através da substituição de (tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metanamina, cloridrato por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 287B

3-nitro-4-((1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metilamino)benzenossulfonamida

EXEMPLO 287A (150 mg) foi suspenso em metanol (5 mL). A mistura de reação foi resfriada a 0°C, seguida pela adição de Oxone® (220 mg) em água (3 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O precipitado foi filtrado e lavado com solução de $Na_2S_2O_3$ e água. O sólido foi seco em um forno a vácuo durante a noite, e usado na próxima etapa sem purificação adicional.

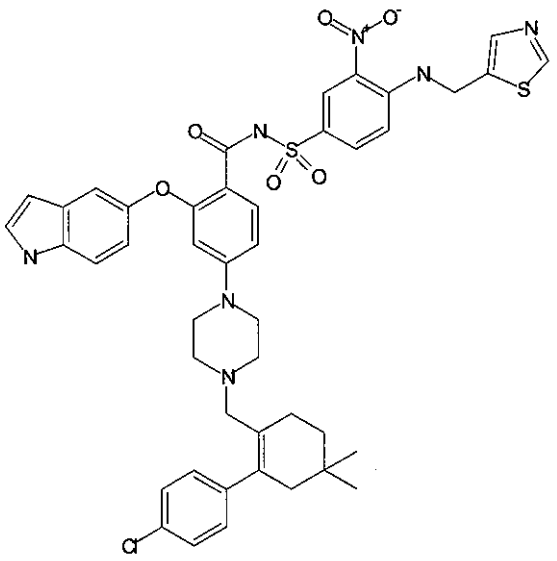


EXEMPLO 287C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 287B por

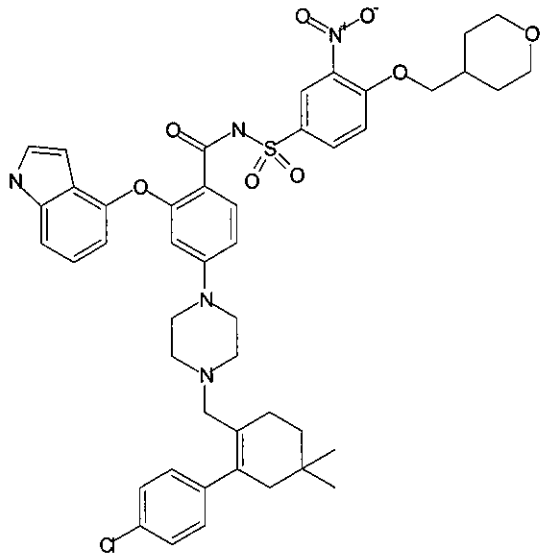
EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,05 (m, 6H), 2,73 (m, 2H), 2,11 (m, 8H), 1,95 (m, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,90 (s, 6H).



EXEMPLO 288

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1,3-tiazol-5-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

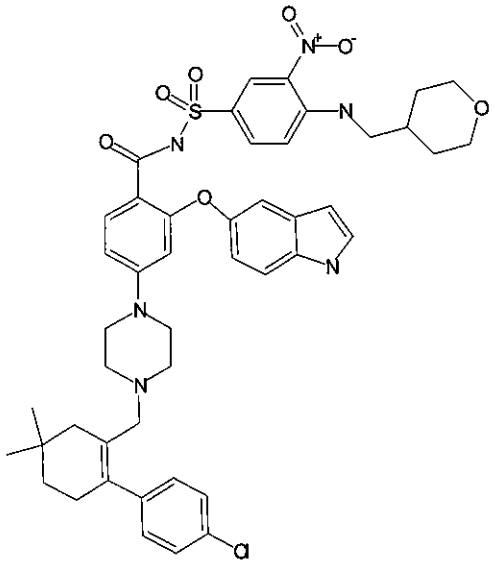
O composto do título foi preparado através da substituição de tiazol-5-ilmetanamina, ácido clorídrico por (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico no EXEMPLO 187B. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,18 (s, 2H), 9,13 (t, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,39-7,42 (, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,91 (d, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,12-2,18 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 289

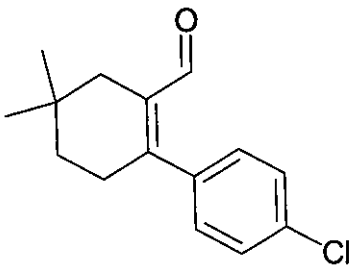
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 279A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33-7,38 (m, 3H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,27-6,29 (m, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,24 (br s, 2H), 2,12-2,16 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,65 (dd, 2H), 1,37-1,40 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 290

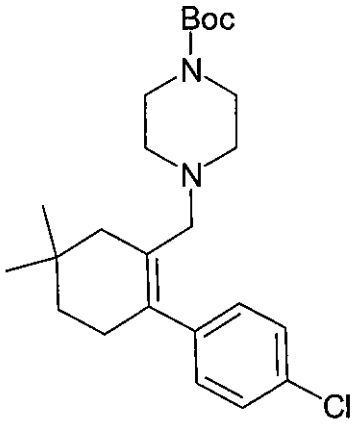
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 290A

2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldeído

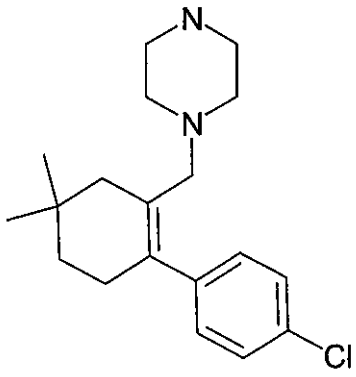
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 253B através da substituição de EXEMPLO 253A por EXEMPLO 19C.



EXEMPLO 290B

4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila

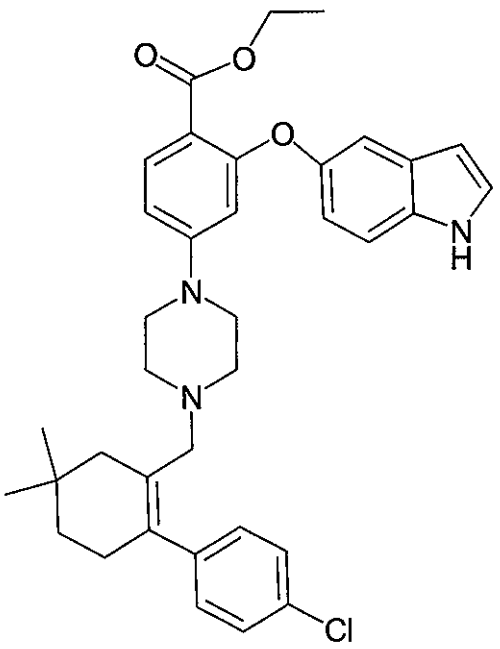
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 1A através da substituição de EXEMPLO 27C por EXEMPLO 290A.



EXEMPLO 290C

1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina

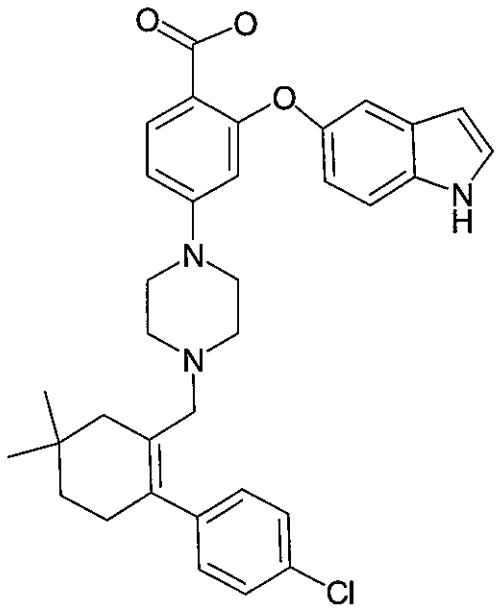
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 1B através da substituição de EXEMPLO 1A por EXEMPLO 290B.



EXEMPLO 290D

2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etila

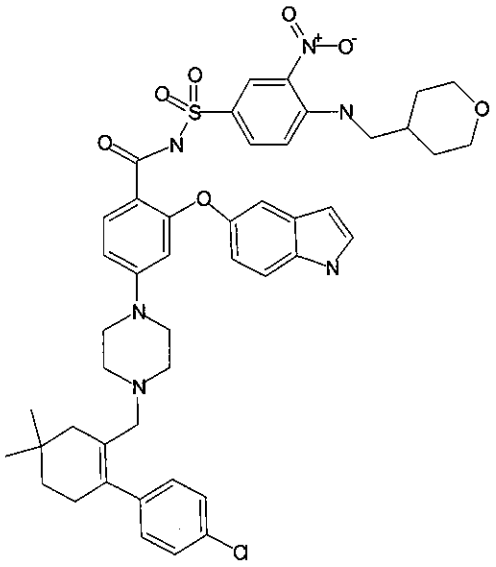
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 20D através da substituição de EXEMPLO 20A e EXEMPLO 20C por EXEMPLO 26A e EXEMPLO 290C, respectivamente.



EXEMPLO 290E

Ácido 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzóico

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 1E através da substituição de EXEMPLO 1D por EXEMPLO 290D.



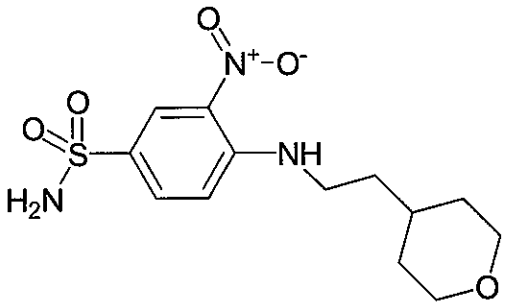
EXEMPLO 290F

2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175F através da substituição de EXEMPLO 175E por EXEMPLO 290E. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d$_6$) δ 11,17 (s, 2H), 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,07 (d, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,23 - 3,31 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,68 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,85 - 1,95 (m, 3H), 1,61 (d, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,20 - 1,30 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EXEMPLO 291

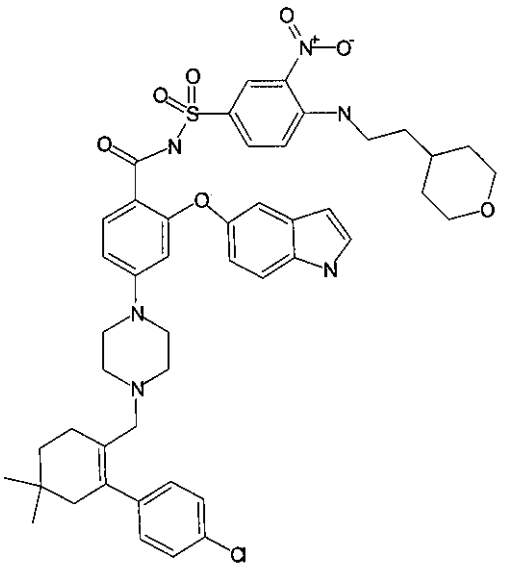
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 291A

3-nitro-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)benzenossulfonamida

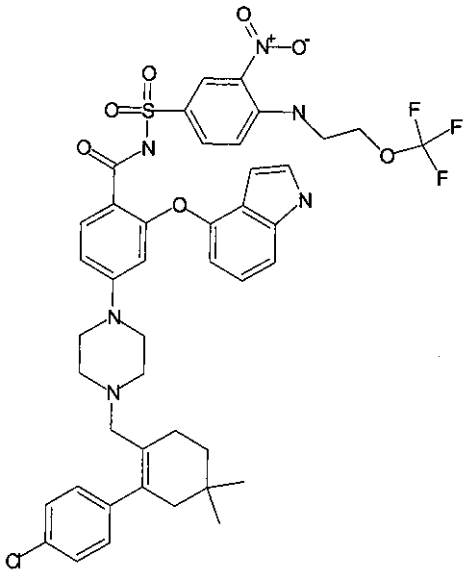
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 1F através da substituição de (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina.



EXEMPLO 291B

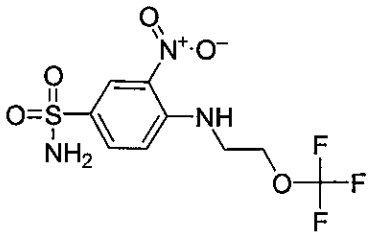
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175F através da substituição de EXEMPLO 175E e EXEMPLO 1F por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 291A, respectivamente. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d $_6$) δ 11,16 (s, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,53 (t, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,01 - 7,05 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,41 (q, 2H), 3,23 - 3,30 (m, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,08 - 2,21 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,52 - 1,67 (m, 5H), 1,37 (t, 2H), 1,14 - 1,25 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 292

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[2-(trifluorometóxi)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 292A

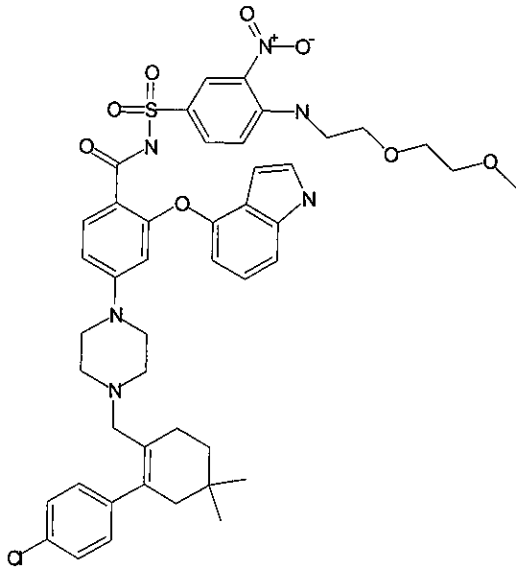
3-nitro-4-(2-(trifluorometóxi)etilamino)benzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de piperidin-1-amina por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina no EXEMPLO 1F.

EXEMPLO 292B

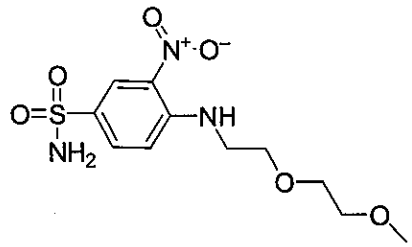
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[2-(trifluorometóxi)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 292A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d $_6$) δ 11,07 (s, 1H), 8,36 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,91 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,21 (m, 3H), 4,28 (t, 2H), 3,72 (q, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 293

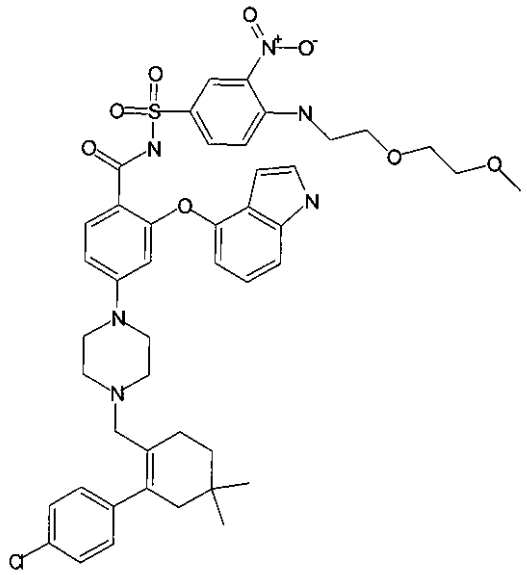
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{[2-(2-metoxietóxi)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 293A

4-(2-(2-metoxietóxi)etilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

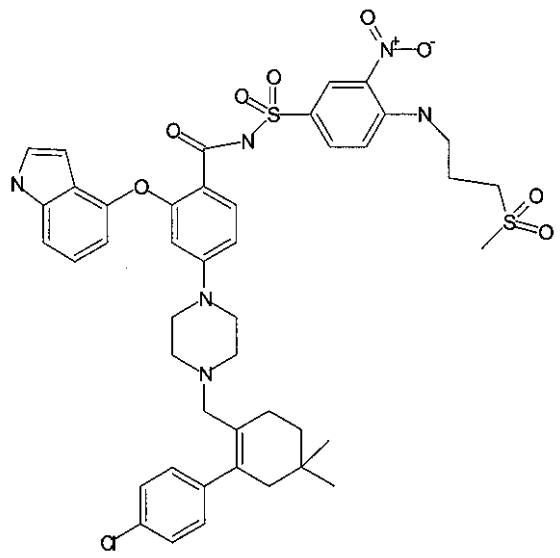
O composto do título foi preparado através da substituição de 2-(2-metoxietóxi)etanamina por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 293B

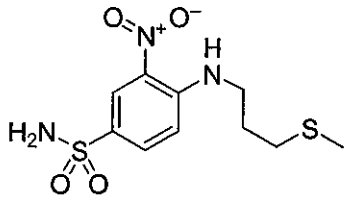
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{[2-(2-metoxietóxi)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 293A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,96 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,26 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,04 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 294

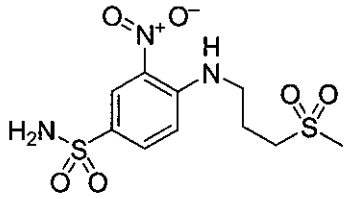
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{[3-(metilsulfonil)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 294A

4-(3-(metiltio)propilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

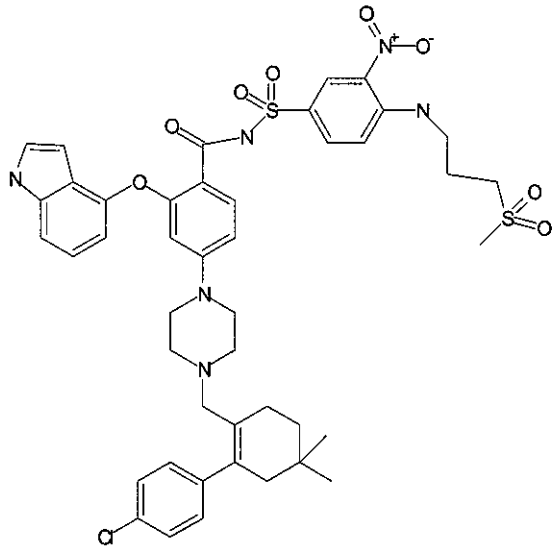
O composto do título foi preparado através da substituição de 3-(metiltio)propan-1-amina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 294B

4-(3-(metilsulfonil)propilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

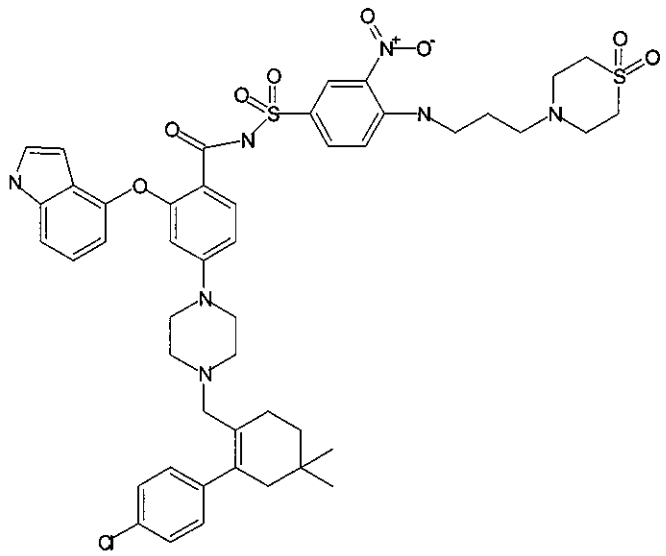
EXEMPLO 294A (150 mg) foi suspenso em diclorometano anidro (5mL) e ácido-meta-cloroperoxibenzóico (848 mg) foi adicionado a 0°C. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A suspensão turva foi filtrada. O sólido foi lavado com solução de $Na_2S_2O_3$ aquosa, solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e água. O sólido foi seco e usado na próxima etapa sem purificação adicional.



EXEMPLO 294C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{[3-(metilsulfonil)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

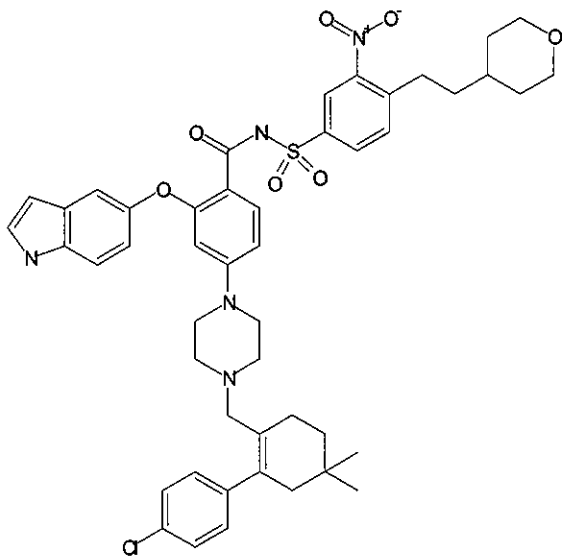
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 294B por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,25 (m, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,26 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,05 (t, 4H), 2,98 (s , 3H), 2,76 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 295

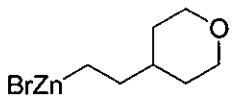
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 337A por 4-cloro-3-nitrobenzeno sulfonamida e 4-(3-aminopropil)tiomorfolina-1,1-dióxido por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,99 (m, 4H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,24 (m, 2H), 3,42 (q, 2H), 3,11 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 296

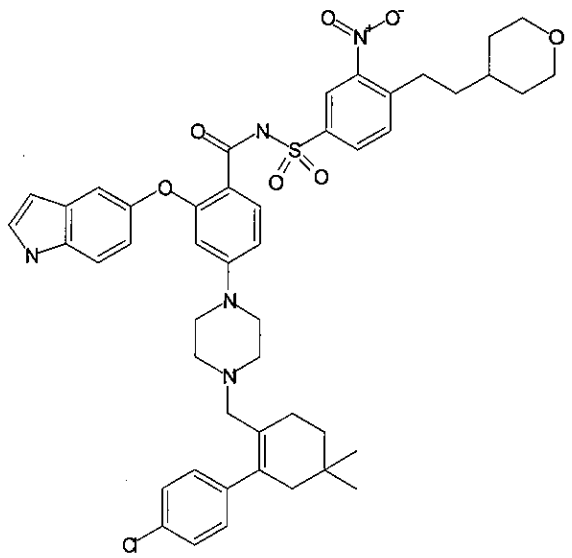
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{[3-nitro-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)fenil]sulfonil}benzamida



EXEMPLO 296A

Brometo de (2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)zinco(II)

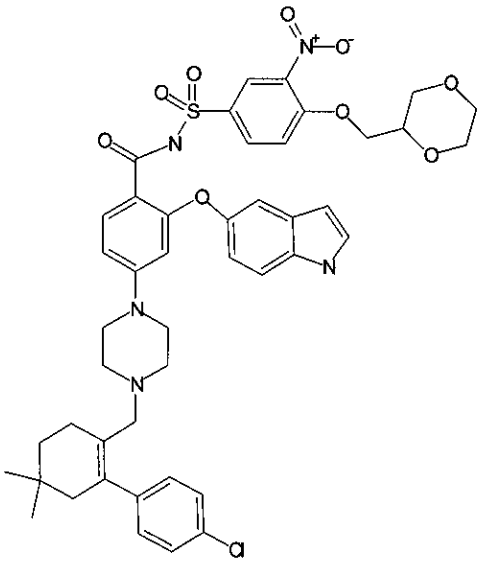
Um frasco de fundo redondo de 25 mL foi seco a 120 °C por 6 horas. O mesmo foi resfriado por uma corrente de N_2 seco. Este frasco foi carregado com zinco (0,508 g). O frasco foi aquecido a 70°C sob alto vácuo por 30 minutos. Após enchimento com N_2, iodo (0,033 g) e N,N-dimetilacetamida (5,2 mL) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada até a cor vermelha de iodo ter desaparecido. Em seguida, 4-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-piran (1,0 g) foi adicionado mistura acima através de uma seringa. A mistura de reação foi deixada agitar por 12 horas a 70°C. Após resfriamento, a mistura de reação foi usada diretamente durante a próxima etapa.



EXEMPLO 296B

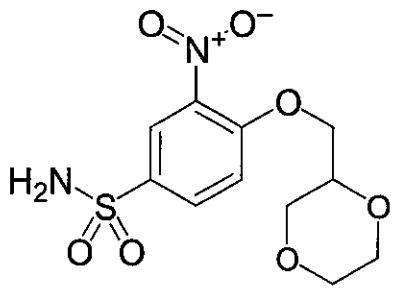
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{[3-nitro-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)fenil]sulfonil}benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 296A por brometo de (2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)zinco(II) no EXEMPLO 278. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,15 (s, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,24-3,29 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,83-2,86 (m, 3H), 2,27 (br s, 2H), 2,12-2,14 (m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,46-1,62 (m, 6H), 1,37-1,40 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 297

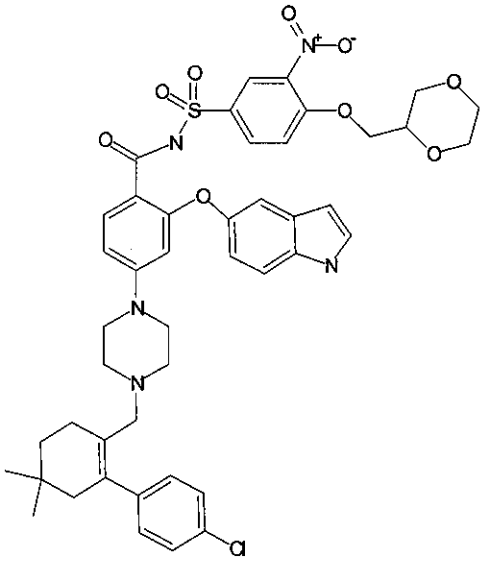
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida



EXEMPLO 297A

4-((1,4-dioxan-2-il)metóxi)-3-nitrobenzenossulfonamida

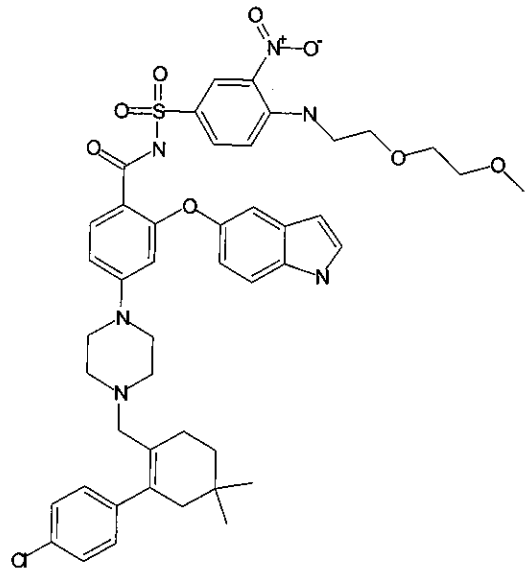
(1,4-Dioxan-2-il)metanol (380 mg) em tetrahidrofurano (30 ml) foi tratado com hidreto de sódio (60%) (245 mg) em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo e 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida (675 mg) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e outra porção de hidreto de sódio (60%, 245 mg) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada durante a noite e resfriada bruscamente com água gelada (3 ml). A mistura turva foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi triturado com metanol para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 297B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

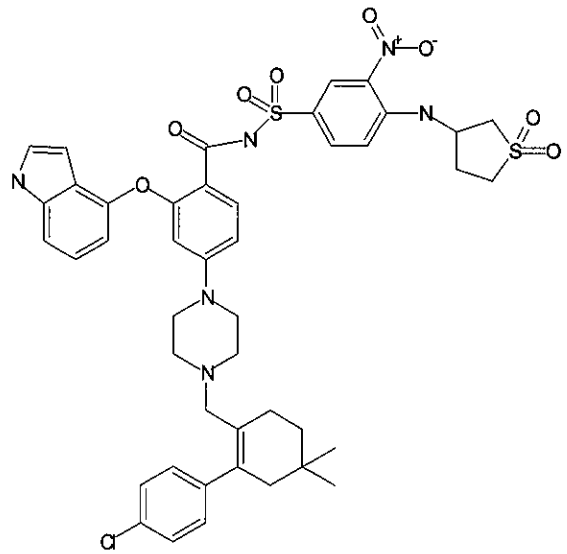
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175F através da substituição de EXEMPLO 175E e EXEMPLO 1F por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 297A, respectivamente. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,16 (s, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,20 - 4,28 (m, 2H), 3,85 - 3,91 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,74 - 3,78 (m, 1H), 3,59 - 3,69 (m, 2H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,23 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 298

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-{[2-(2-metoxietóxi)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 293A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d $_6$) δ 11,17 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 8,59 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

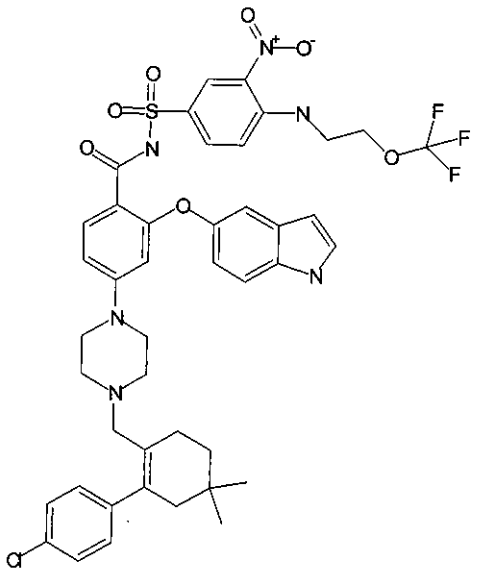


EXEMPLO 299

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 337A por

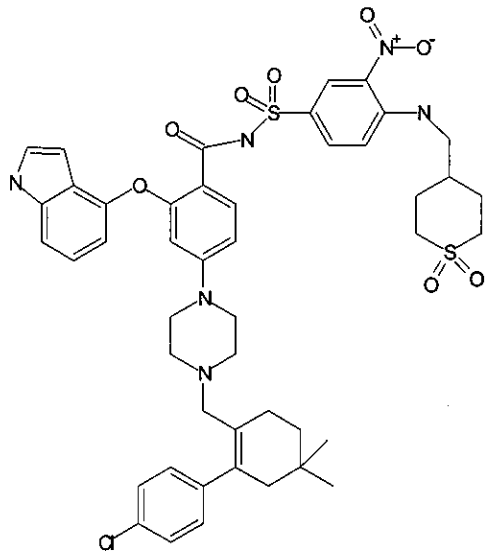
4-cloro-3-nitrobenzeno sulfonamida e 1,1-dioxidotetrahidrotieno-3ilamina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,35 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,26 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 300

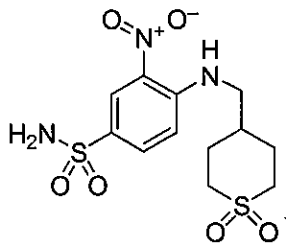
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[2-(trifluorometóxi)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 292A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (m, 2H), 8,64 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,78 (q, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6 H).



EXEMPLO 301

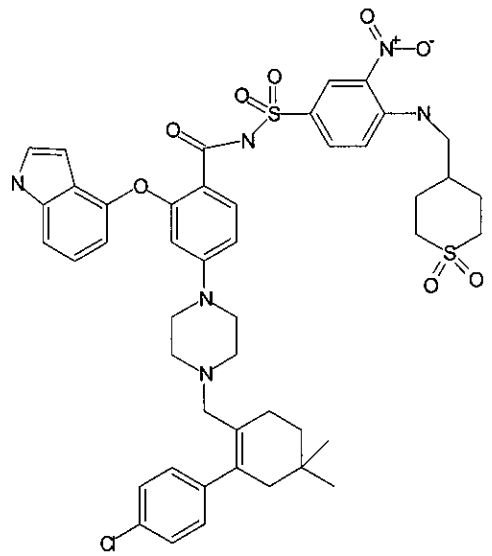
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 301A

3-nitro-4-((1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metilamino)benzenossulfonamida

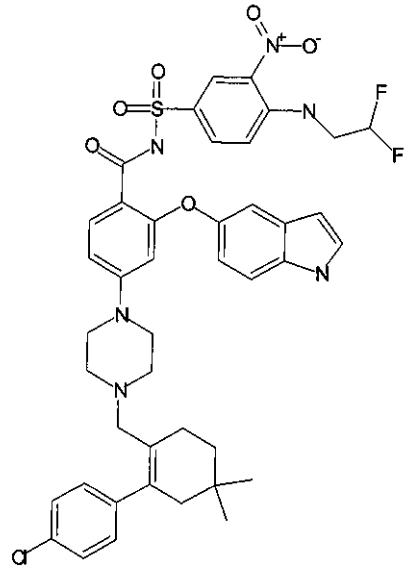
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 287A por EXEMPLO 294A no EXEMPLO 294B.



EXEMPLO 301B

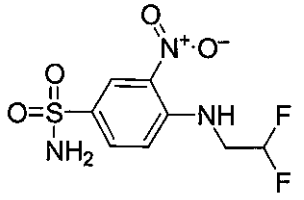
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 301A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,26 (m, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,09 (m, 8H), 2,75 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,95 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).



EXEMPLO 302

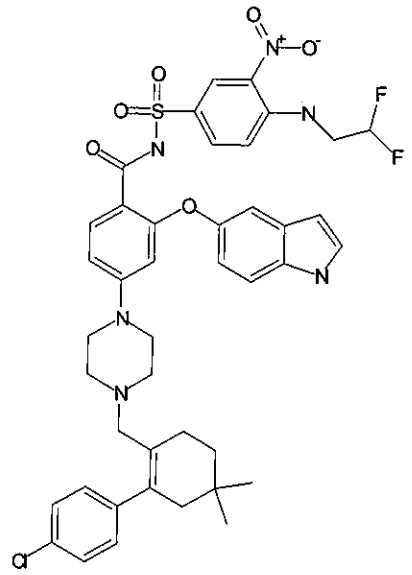
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2,2-difluoroetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 302A

4-(2,2-difluoroetilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

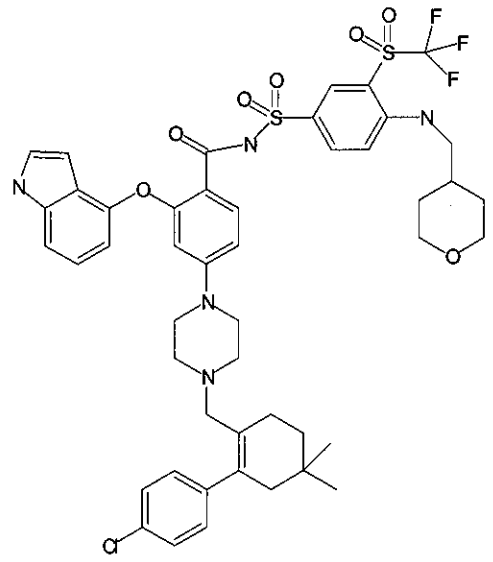
O composto do título foi preparado através da substituição de 2,2-difluoroetanamina por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 302B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2,2-difluoroetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 302A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,46 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,05 (m, 4H), 6,76 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

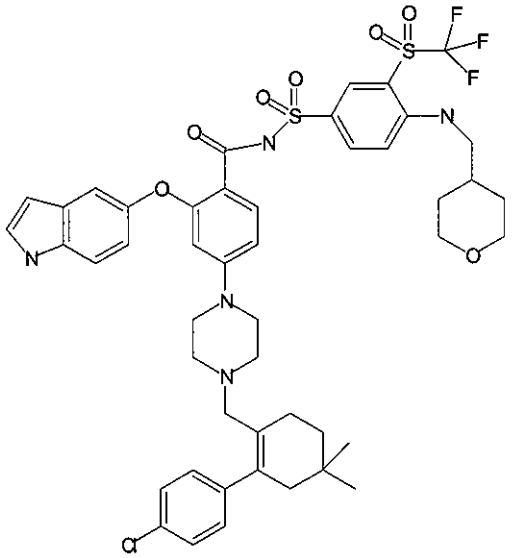


EXEMPLO 303

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por

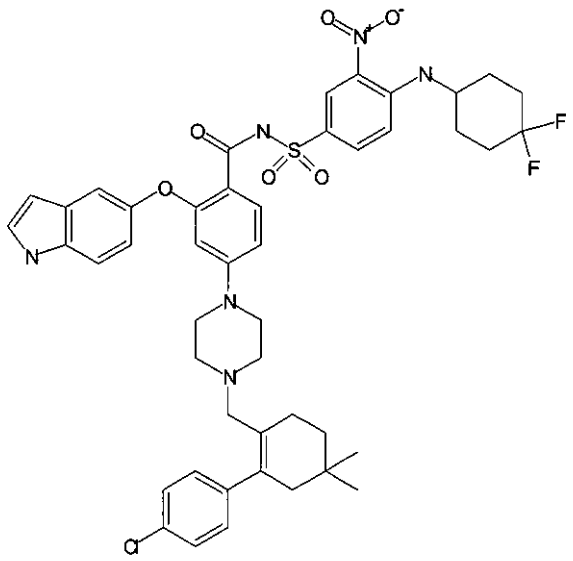
EXEMPLO 26C e EXEMPLO 163A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,28 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,01 (m, 4H), 6,70 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,27 (m, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,26 (t, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 304

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

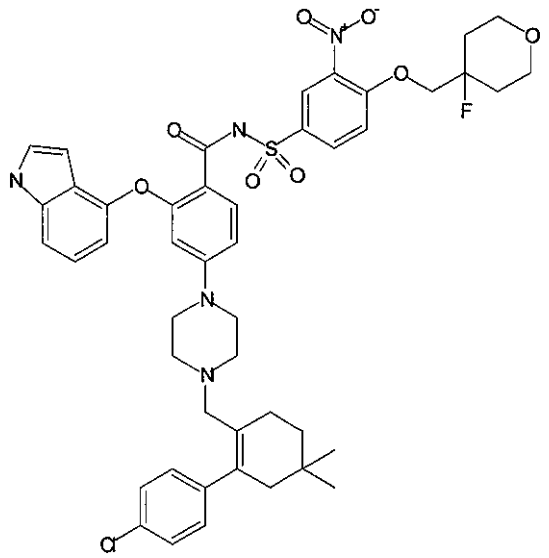
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 163A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,46 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,26 (m, 6H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 305

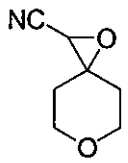
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 4,4-difluorociclohexanamina, ácido clorídrico por (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico no EXEMPLO 187B. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,16 (s, 2H), 8,59 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,39-7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,04 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 1,95-2,18 (m, 14H), 1,69-1,73 (m, 2H), 1,38 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 306

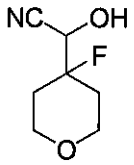
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 306A

1,6-dioxaespiro[2,5]octano2-carbonitrila

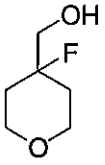
Uma mistura de diidro-2H-piran-4(3H)-ona (10,0g) e 2-cloroacetonitrila (7,55 g) em tert-butanol (10 mL) foi tratada com 1,0 N de tert-butóxido de potássio (100 mL) gota-a-gota por 20 minutos. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mesma foi diluída com água (10 mL) e 10% de HCl (20 mL). A mistura de reação foi concentrada a um terço de seu volume original, e extraída com dietil éter quatro vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sob $MgSO_4$, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna flash em sílica-gel eluindo com 20-40% de acetato de etila em hexanos para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 306B

2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-hidroxiacetonitrila

EXEMPLO 306A (11,5 g) foi dissolvido em diclorometano (40 mL) em uma garrafa de polipropileno. A garrafa foi resfriada a 0°C. A esta mistura foram adicionados 70% de fluoreto de hidrogênio-piridina (10,31 mL) lentamente. A mistura foi deixada aquecer em temperatura ambiente durante 3 horas, e agitada durante 24 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (200 mL) e vertida em $NaHCO_3$ aquoso saturado. Sólido adicional $NaHCO_3$ foi usado para neutralizar a mistura cuidadosamente até o borbulhamento cessar. A camada orgânica foi isolada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila adicional três vezes (150 mL cada). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1% de HCl, salmoura, secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas para fornecer o composto desejado que foi usado diretamente na próxima reação.

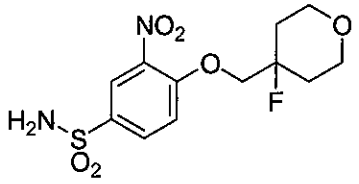


EXEMPLO 306C

(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol

EXEMPLO 306B (11,78 g) em 2-propanol (150 mL) e água (37,5 mL) foram resfriados a 0°C. A esta mistura foi adicionado borohidreto de sódio (4,2 g). A mistura foi agitada e deixada aquecer em temperatura ambiente durante 3 horas. A reação foi resfriada brusca-

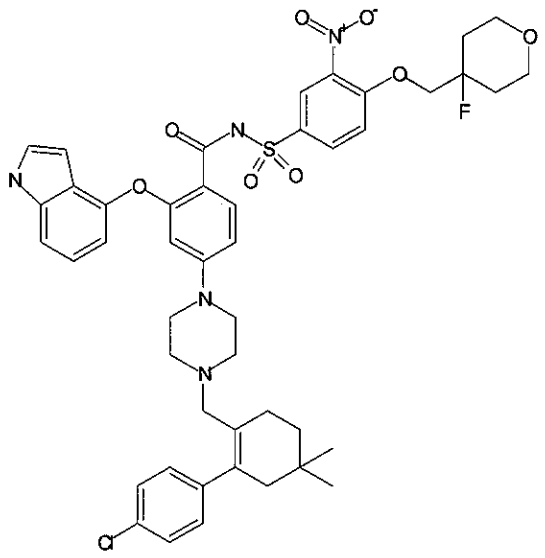
mente com acetona, e agitada por mais 1 hora. O líquido claro foi separado do sólido por decantação. Acetato de etila adicional foi usado para lavar o sólido, e foi decantado. A solução orgânica combinada foi concentrada. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna flash em sílica-gel eluindo com 20-40% de acetato de etila em hexanos para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 306D

4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)-3-nitrobenzenossulfonamida

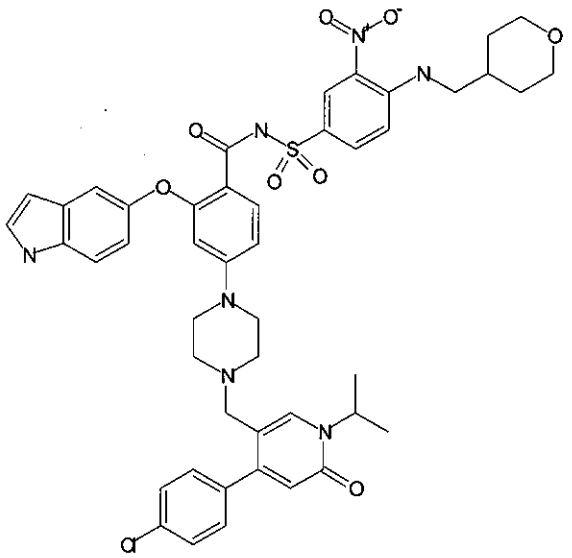
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 306C por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 279A.



EXEMPLO 306E

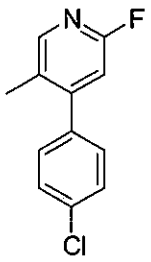
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 306D por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,26-6,28 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,24 (br s, 2H), 2,15-2,25 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,82-1,89 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 307

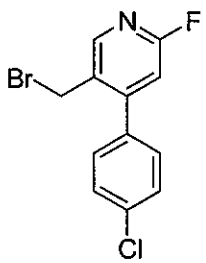
4-(4-{[4-(4-clorofenil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-diidropiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 307A

4-(4-clorofenil)-2-flúor-5-metilpiridina

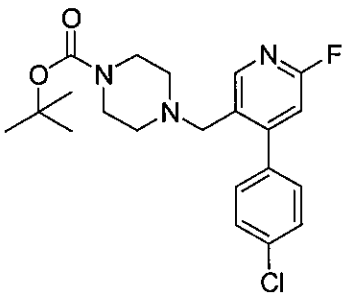
Uma mistura de 2-flúor-4-iodo-5-metilpiridina (1,9 g), ácido 4-clorofenilborônico (1,504 g), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,463 g), e carbonato de sódio (2,55 g) em etanol (20 mL), água (10 mL) e tolueno (10 mL) foi aquecida a refluxo por 6 horas. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila adicional três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sob $MgSO_4$, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna flash em sílica-gel usando 5% de acetato de etila em hexanos para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 307B

5-(bromometil)-4-(4-clorofenil)-2-fluoropiridina

Uma mistura do EXEMPLO 307A (1,2 g), *N*-bromossuccinimida (1,06 g) e AIBN (azobisisobutironitrila) (0,178 g) em CCl_4 (30 mL) foi aquecida a refluxo por 6 horas. Após resfriamento, o sólido foi filtrado. O filtrado foi concentrado e carregado em uma coluna de sílica-gel eluindo com 3% de acetato de etila em hexanos para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 307C

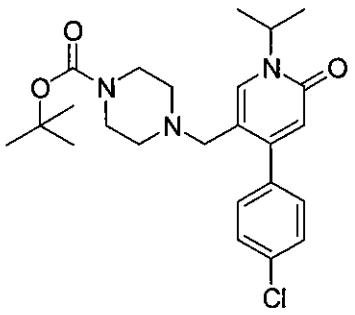
4-((4-(4-clorofenil)-6-fluoropiridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila

Uma mistura do EXEMPLO 307B (1,24 g), piperazina-1-carboxilato de tert-butila (0,768 g), e carbonato de potássio (0,570) em N,N-dimetilformamida (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila adicional três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sob $MgSO_4$, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna flash em sílica-gel usando 10% de acetato de etila em hexanos para fornecer o composto do título.

EXEMPLO 307D

4-((4-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-diidropiridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila

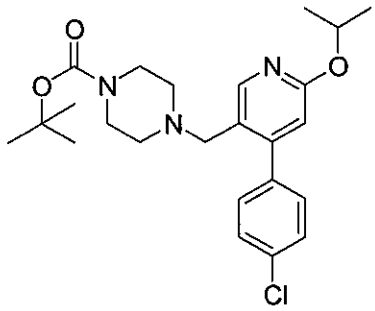
Uma mistura do EXEMPLO 307C (1,6 g) e 5% de HCl (20 mL) em tetrahidrofurano (20 mL) foram aquecidos a 80°C durante a noite. O solvente foi removido até secura. Este sólido foi dissolvido novamente e adicionado a tetrahidrofurano (50 mL). A esta mistura foram adicionados BOC_2O (di-t-butil-dicarbonato) (1,118 g), trietilamina (0,72 mL), e 4-dimetilaminopiridina (1,4 g). O solvente foi removido, e o resíduo foi dividido entre água e acetato de etila. A mistura de reação foi agitada durante a noite. As camadas orgânicas foram secas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa eluindo com 20-100% de acetonitrila/água com 0,1% de ácido trifluoroacético para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 307E

4-((4-(4-clorofenil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-diidropiridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila

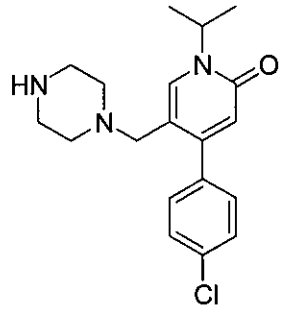
EXEMPLO 307D (0,404 g) em N,N-dimetilformamida (5 mL) foi tratada com 60% de hidreto de sódio (0,24 g) em temperatura ambiente. A esta mistura foi adicionado 2-iodopropano (0,204 g). A mistura foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila adicional três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sob $MgSO_4$, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna flash em sílica-gel usando 10% de acetato de etila em hexanos para fornecer EXEMPLO 307E e EXEMPLO 307F.



EXEMPLO 307F

4-((4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato de tert-butila

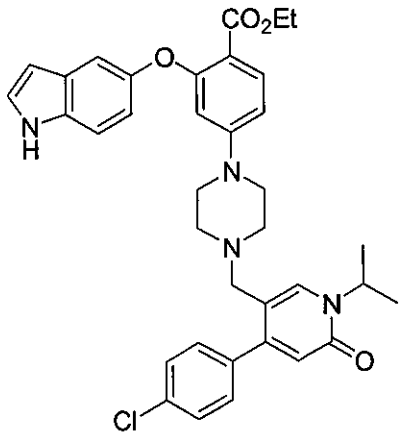
Este composto foi isolado como um subproduto durante a preparação de EXEMPLO 307E.



EXEMPLO 307G

4-(4-clorofenil)-1-isopropil-5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona

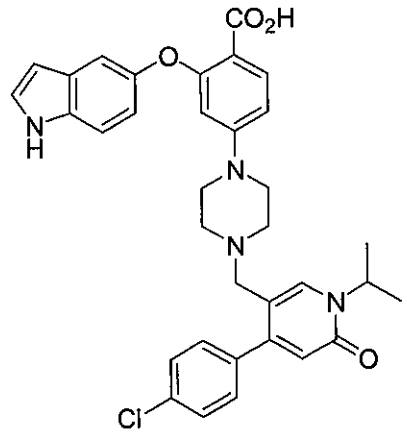
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 307E por EXEMPLO 1A no EXEMPLO 1B.



EXEMPLO 307H

2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-diidropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etila

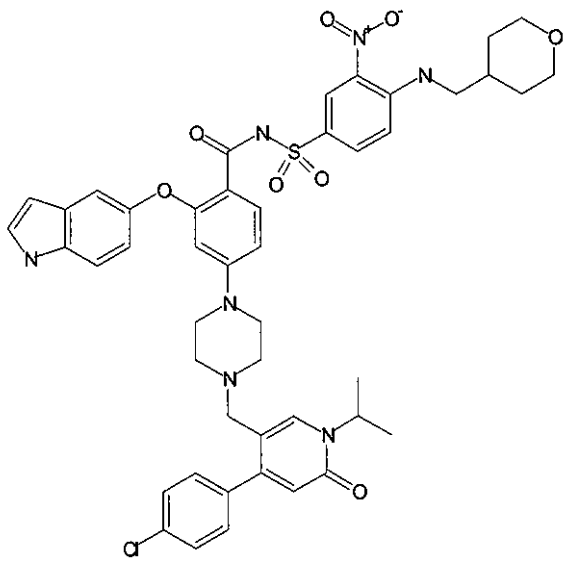
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 307G por EXEMPLO 20C e EXEMPLO 26A por EXEMPLO 20A no EXEMPLO 20D.



EXEMPLO 307I

Ácido 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-diidropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzóico

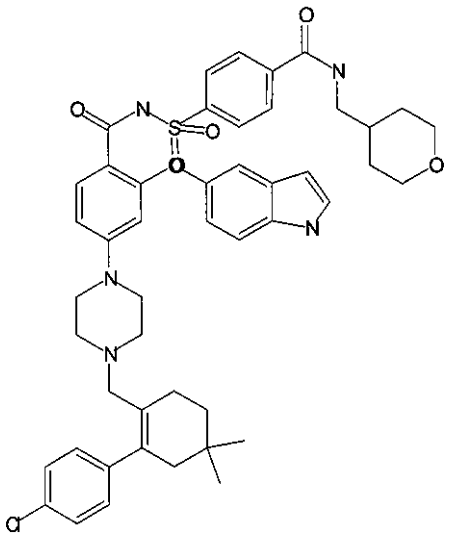
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 307H por EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.



EXEMPLO 307J

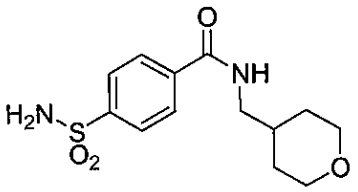
4-(4-{[4-(4-clorofenil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-diidropiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 307I por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52-7,53 (m, J 3H), 7,38-7,45 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,01-5,06 (m, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,24-3,31 (m, 6H), 3,09 (s, 2H), 3,00 (s, 4H), 2,26 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,30 (d, 6H).



EXEMPLO 308

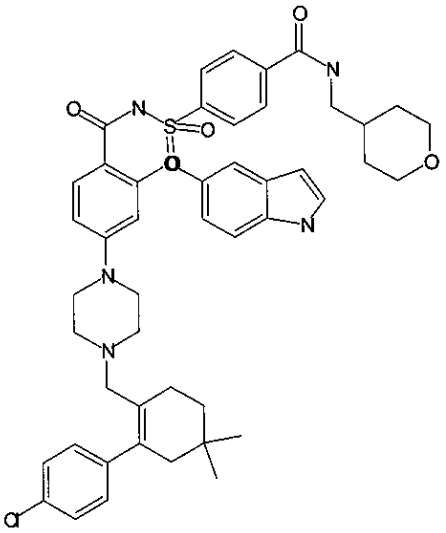
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil}fenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 308A

4-sulfamoil-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida

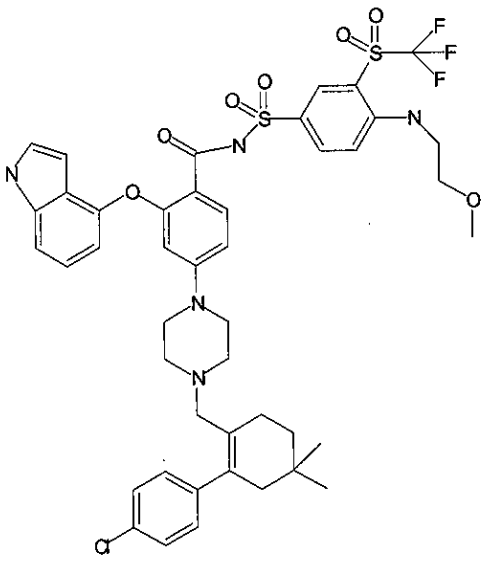
Ácido 4-Sulfamoilbenzóico (201 mg), (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (144 mg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (230 mg), e cloridrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (288 mg) foram combinados em acetonitrila. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Os sólidos foram filtrados e mistura de reação foi concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo com um gradiente de 2% de metanol/diclorometano a 10% de metanol/diclorometano.



EXEMPLO 308B

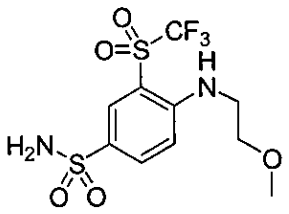
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil}fenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 308A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 8,57 (t, 1H), 7,94 (m, 4H), 7,48 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,42 (t, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,03 (br s, 4H), 2,74 (br s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,59 (d, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,19 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 309

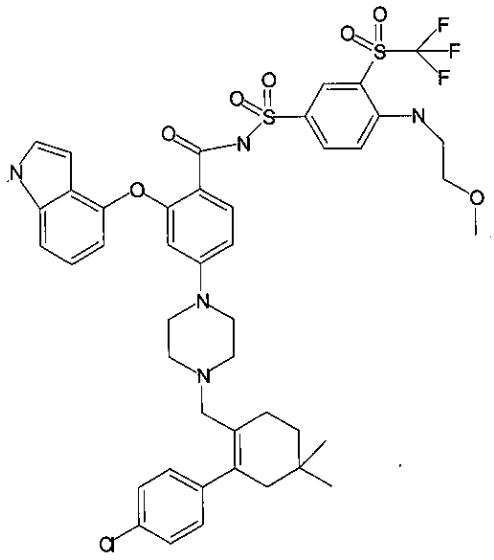
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 309A

4-(2-metoxietilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzenossulfonamida

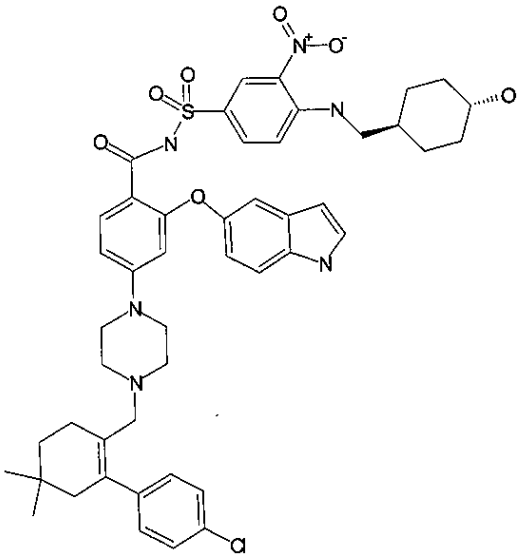
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 159C por 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida e 2-metoxietilamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 309B

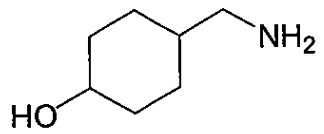
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 309A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,99 (m, 3H), 6,70 (dd, 1H), 6,44 (d, , 1H), 6,27 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 310

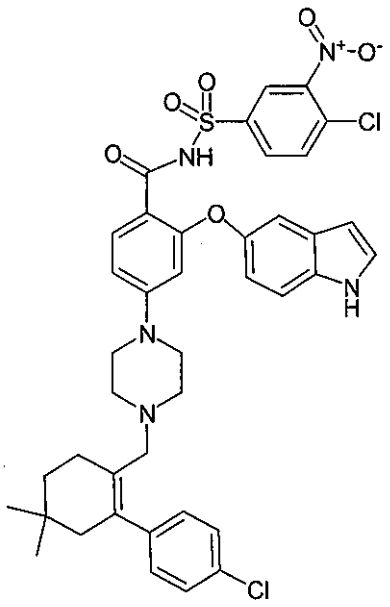
Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-hidroxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 310A

4-(aminometil)ciclohexanol

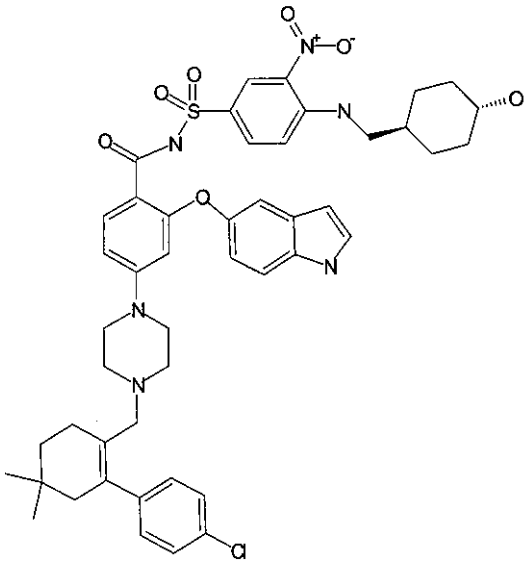
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 311A através da substituição de (4-metoxifenil)metanamina por (4-hidroxifenil)metanamina.



EXEMPLO 310B

2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-(4-cloro-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 1G através da substituição de EXEMPLO 1E e EXEMPLO 1F por EXEMPLO 26C e 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida.

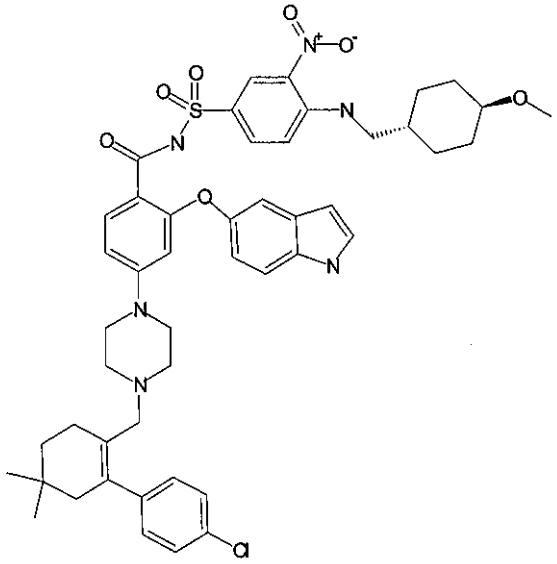


EXEMPLO 310C

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-hidroxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

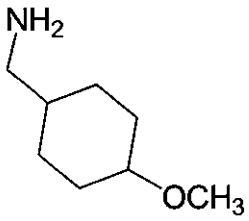
Uma mistura do EXEMPLO 310B (100 mg), trietilamina (0,2 ml) e EXEMPLO 310A (35 mg) em dioxano (5 ml) foi aquecida a 100°C por 20 horas e concentrada. O resíduo foi purificado por RP-HPLC (10-70% de acetonitrila em 0,1% de ácido trifluoroacético em água / 70 minutos) para fornecer o composto do título como um sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H

RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,40 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37 - 7,41 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,50 - 3,68 (m, 3H), 3,20 - 3,27 (m, 3H), 2,93 - 3,07 (m, 2H), 2,66 - 2,82 (m, 2H), 2,13 - 2,22 (m, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,67 - 1,77 (m, 3H), 1,50 - 1,60 (m, 1H), 1,44 (s, 2H), 0,96 - 1,17 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 311

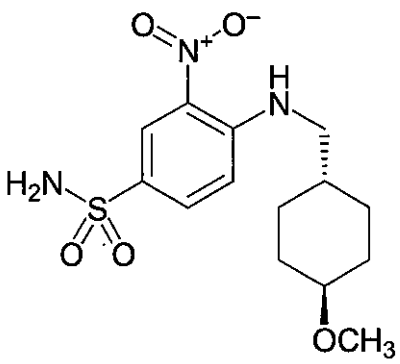
Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 311A

(4-metoxiciclohexil)metanamina

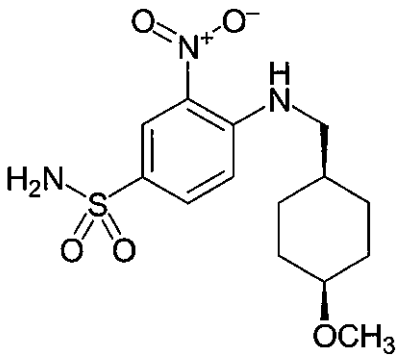
(4-Metoxifenil)metanamina (1 g) em etanol (10 ml) foi tratada com 5% de Rh-Al_2O_3 seco (0,5 g) sob H_2 (500 psi) a 60°C por 6 horas e, em seguida, a 125°C por 26 horas. O material insolúvel foi filtrado e o filtrado foi concentrado para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 311B

4-(((Trans-4-metoxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

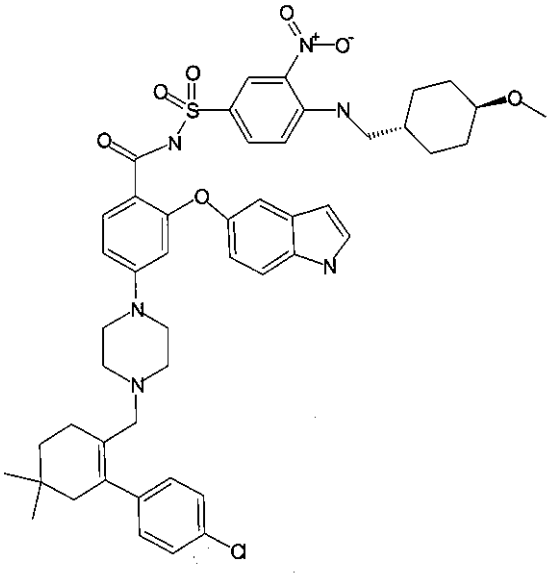
4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida (15 g) e EXEMPLO 311A (11,71 g) em tetrahidrofurano (200 ml) foram tratados com trietilamina (28,5 ml) durante a noite. A reação foi concentrada e o resíduo foi carregado em uma coluna C18, e eluído com 40-55% de acetonitrila em água para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 311C

4-(((Cis-4-metoxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

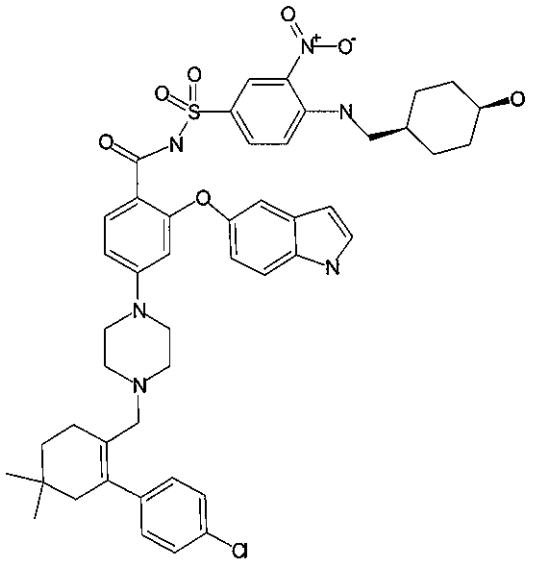
Este composto foi realizado a partir do mesmo procedimento o qual também produziu EXEMPLO 311B.



EXEMPLO 311D

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

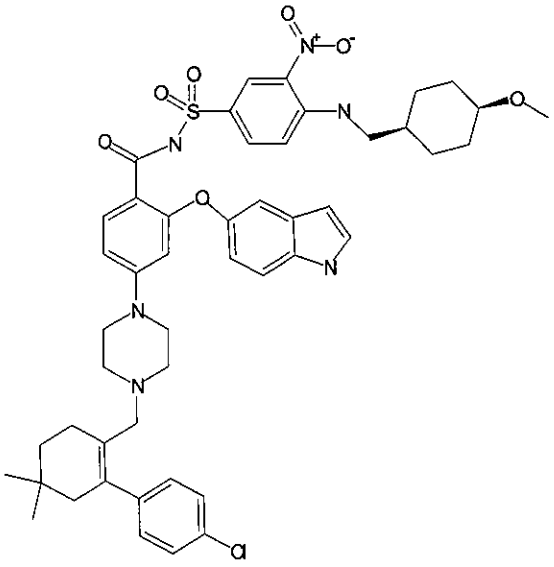
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175F através da substituição de EXEMPLO 175E e EXEMPLO 1F por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 311B, respectivamente. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 2H), 8,55 - 8,62 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 - 7,43 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,01 - 7,08 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,00 - 3,10 (m, 5H), 2,72 (s, 2H), 2,15 (d, 6H), 2,00 (d, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,78 (d, 2H), 1,53 - 1,65 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,96 - 1,12 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 312

Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-hidroxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

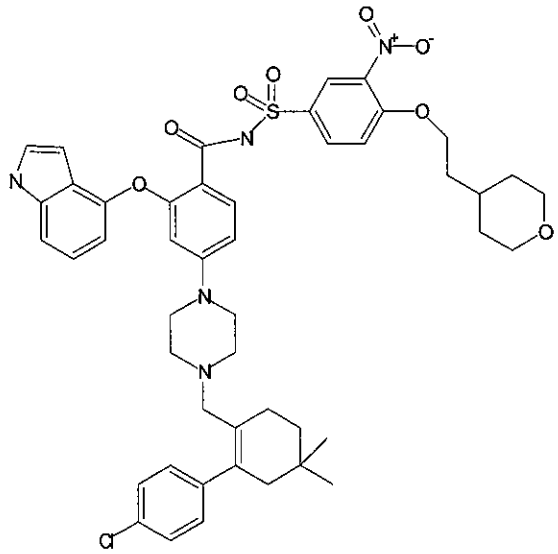
O composto do título (sal de ácido trifluoroacético) foi obtido durante a purificação de EXEMPLO 310C. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,39 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 - 7,43 (m, 5H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (t, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,24 - 3,29 (m, 2H), 2,91 - 3,07 (m, 2H), 2,60 - 2,81 (m, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,57 - 1,72 (m, 4H), 1,43 (t, 7H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 313

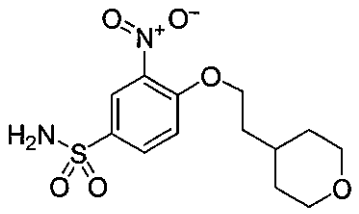
Cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175F através da substituição de EXEMPLO 175E e EXEMPLO 1F por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 311C, respectivamente. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 2H), 8,60 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,36 - 3,39 (m, 1H), 3,26 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,15 (d, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,81 (dd, 2H), 1,63 - 1,73 (m, 1H), 1,48 (dd, 2H), 1,23 - 1,41 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 314

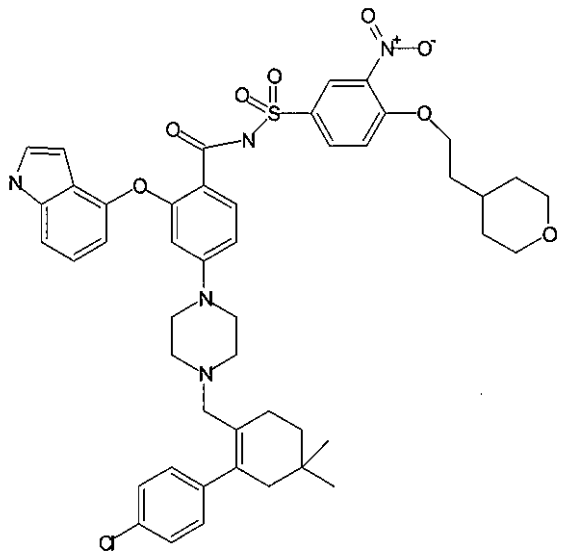
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletóxi)fenil]sulfonil}benzamida



EXEMPLO 314A

3-nitro-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etóxi)benzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 279A.



EXEMPLO 314B

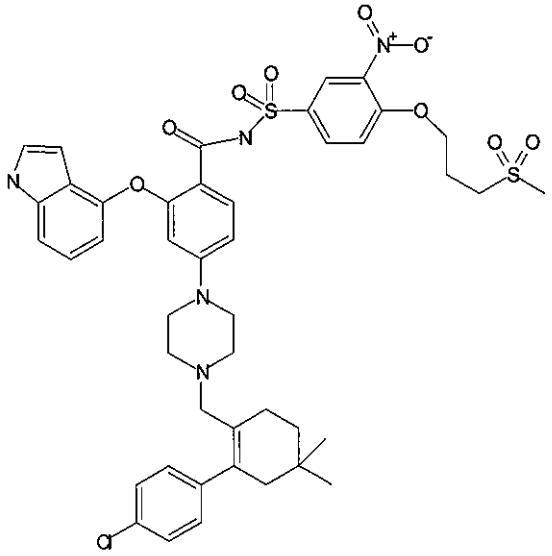
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletóxi)fenil]sulfonil}benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 314A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,28 (m, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,22 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

EXEMPLO 315

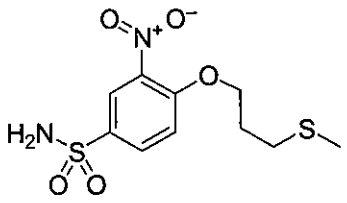
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 309A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,03 (s, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 316

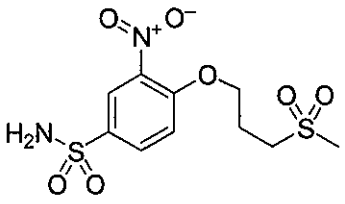
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[3-(metilsulfonil)propóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 316A

4-(3-(metiltio)propóxi)-3-nitrobenzenossulfonamida

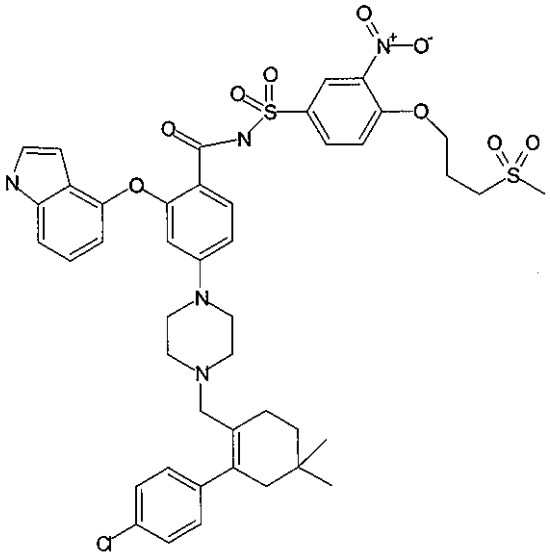
O composto do título foi preparado através da substituição de 3-(metiltio)propan-1-ol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 279A.



EXEMPLO 316B

4-(3-(metilsulfonil)propóxi)-3-nitrobenzenossulfonamida

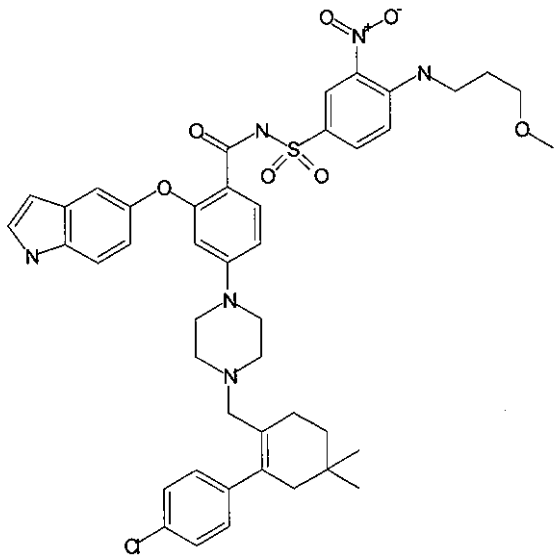
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 316A por EXEMPLO 294A no EXEMPLO 294B.



EXEMPLO 316C

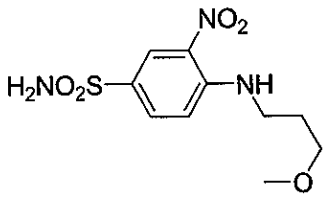
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[3-(metilsulfonil)propóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 316B por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,29 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,29 (m, 2H), 4,34 (t, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,81 (s, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 317

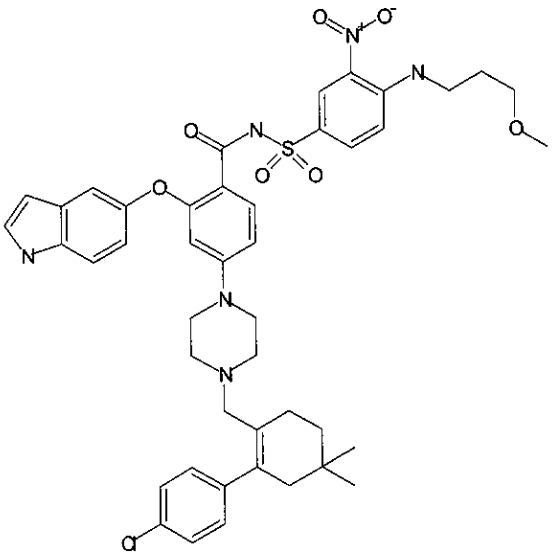
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(3-metoxipropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 317A

4-(3-metoxipropilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

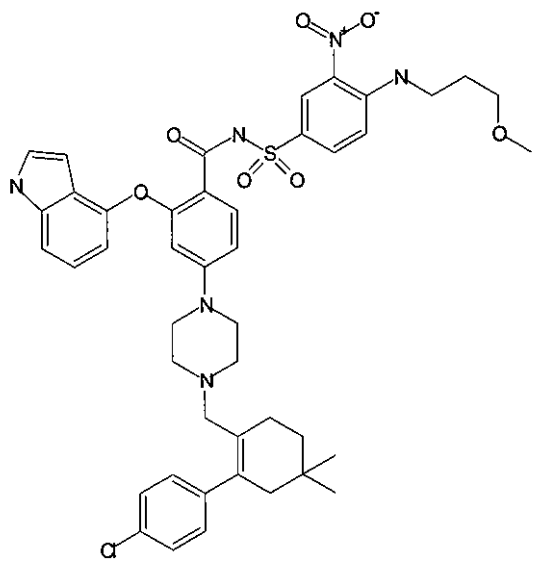
O composto do título foi preparado através da substituição de 3-metoxipropan-1-amina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 317B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(3-metoxipropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

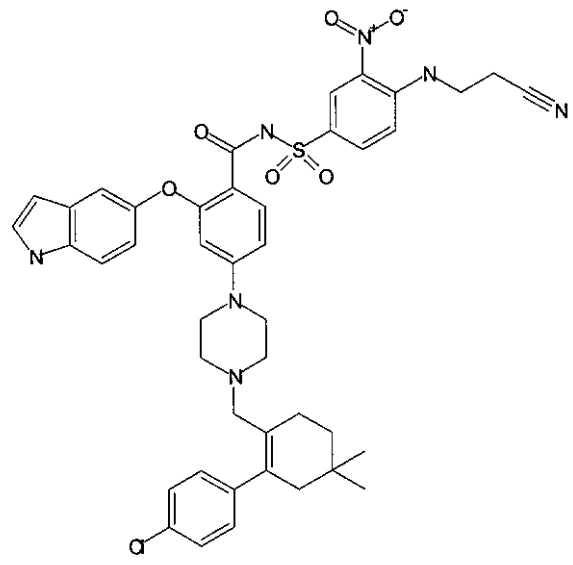
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 317A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d5) δ 12,24 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 2H), 7,41 - 7,46 (m, 3H), 7,04 - 7,12 (m, 3H), 6,78 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,40 (t, 2H), 3,29 - 3,36 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,01 - 3,08 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,06 - 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,78 - 1,86 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 318

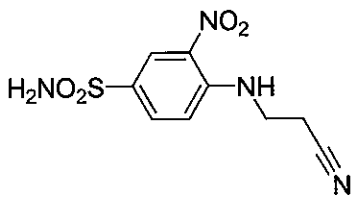
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(3-metoxipropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 317A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) δ 12,39 (s, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,15 - 8,24 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,04 - 7,13 (m, 3H), 6,73 - 6,81 (m, 4H), 6,67 (d, 1H), 3,39 (t, 2H), 3,32 (q, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,96 - 3,07 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,07 - 2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,77 - 1,87 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 319

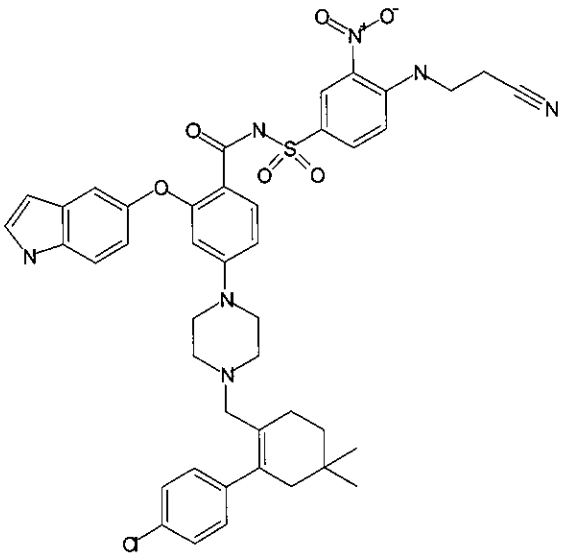
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-cianoetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 319A

4-(2-cianoetilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

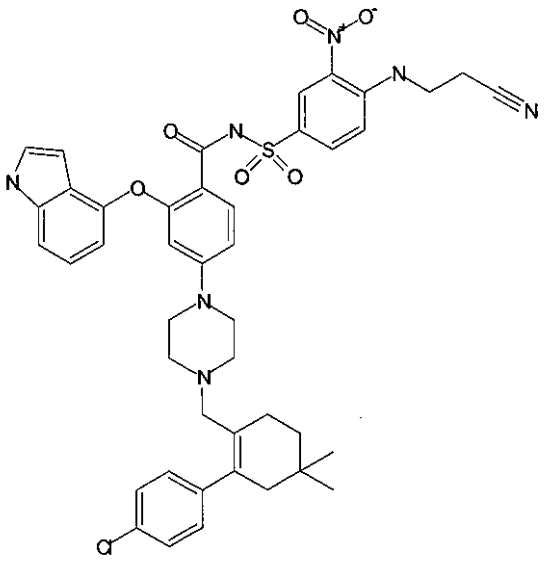
O composto do título foi preparado através da substituição de 3-aminopropanonitrila por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 319B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-cianoetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

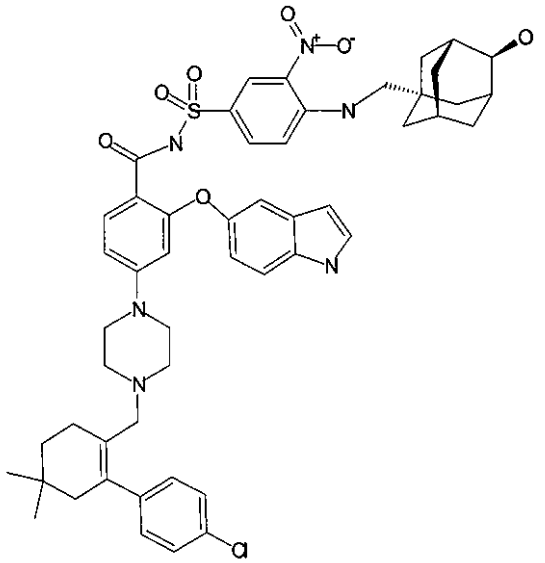
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 319A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) δ 9,26 (d, 1H), 9,06 (t, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 2H), 7,39 - 7,47 (m, 3H), 7,04 - 7,11 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,83 (q, J=6,7 Hz, 2H), 3,01 - 3,08 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,07 - 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 320

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-cianoetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 319A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) δ 12,41 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,05 (t, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,05 - 7,13 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,72 - 6,76 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 3,83 (q, 2H), 3,01 - 3,07 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,08 - 2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

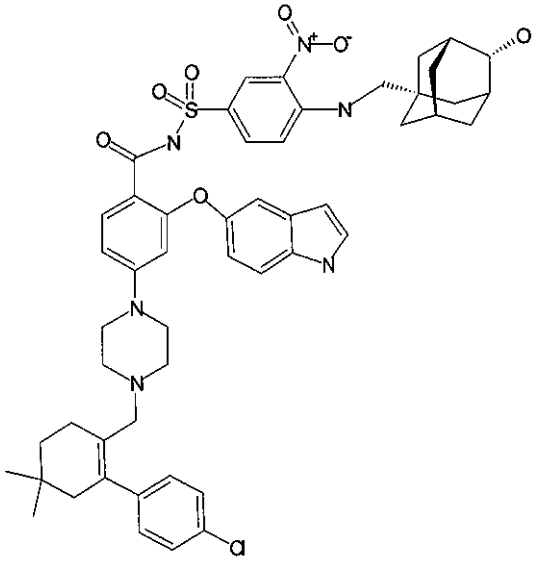


EXEMPLO 321

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(3R)-4-hidróxi-1-adamantil]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 310C através da

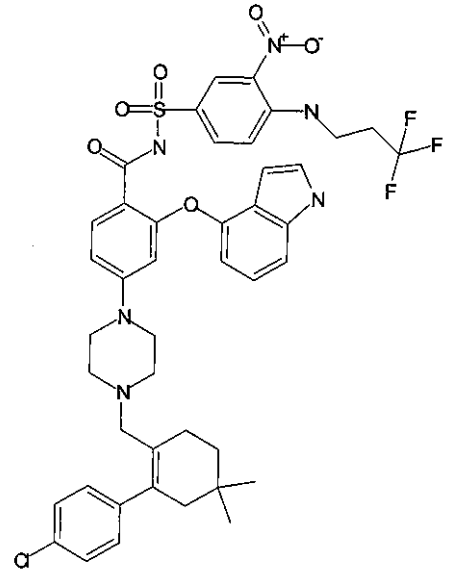
substituição de EXEMPLO 310A por 5-aminometil-admantan-2-ol. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d $_6$) δ 11,17 (s, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (t, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,11 - 7,16 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,13 (d, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,11 - 2,21 (m, 6H), 2,04 (d, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,78 - 1,86 (m, 3H), 1,49 - 1,60 (m, 6H), 1,38 (t, 2H), 1,29 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 322

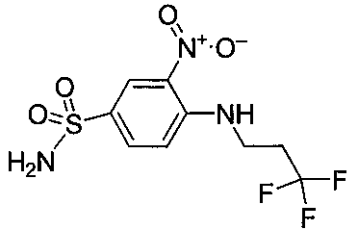
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[Cis-4-hidróxi-1-adamantil]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 310C através da substituição de EXEMPLO 310A por 5-aminometil-admantan-2-ol. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d $_6$) δ 11,16 (s, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 7,71 - 7,80 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,09 - 7,17 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,08 (d, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,09 - 2,21 (m, 6H), 1,82 - 1,96 (m, 7H), 1,55 - 1,69 (m, 4H), 1,49 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,19 - 1,27 (m, 3H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 323

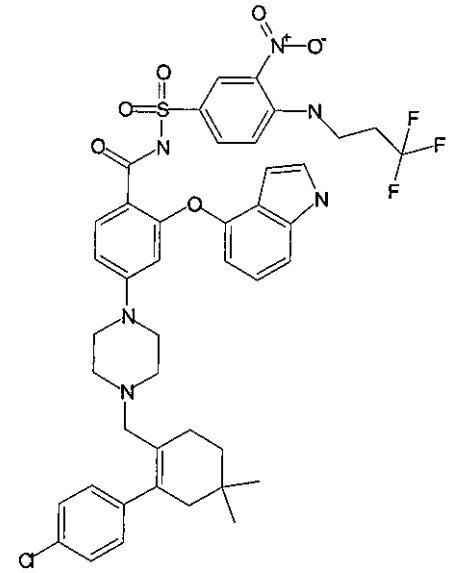
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 323A

3-nitro-4-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzenossulfonamida

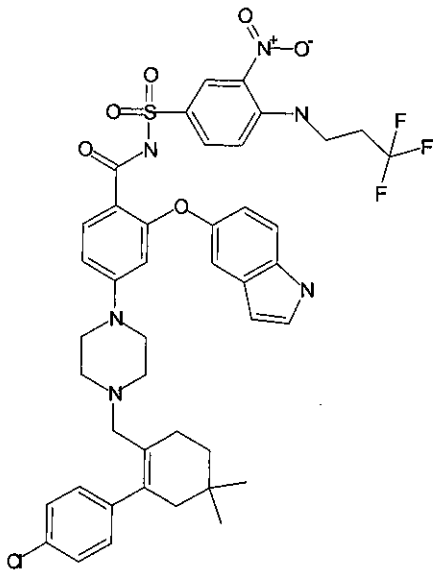
O composto do título foi preparado através da substituição de 3,3,3-trifluoropropan-1-amina por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 323B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

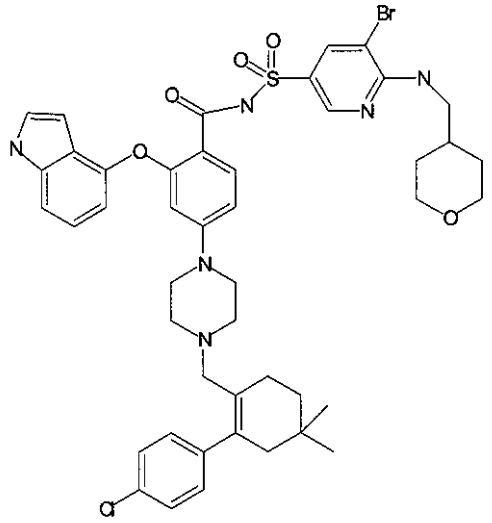
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 323A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,34 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,99 (m, 4H), 6,67 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,24 (m, 2H), 3,65 (q, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 324

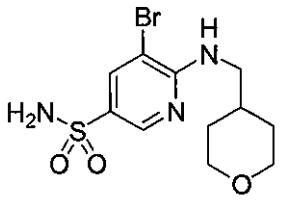
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 323A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,44 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,02 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,63 (q, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 325

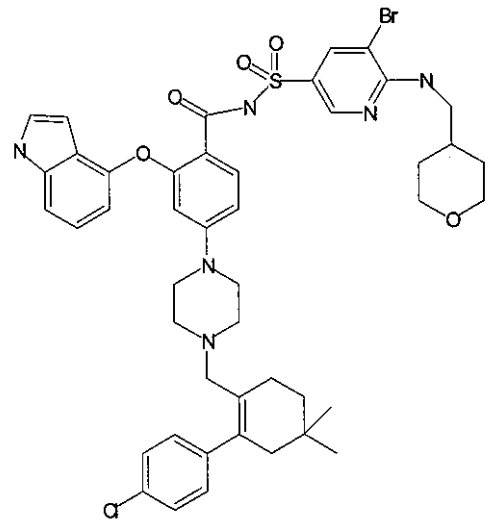
N-({5-bromo-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 325A

5-bromo-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)piridina-3-sulfonamida

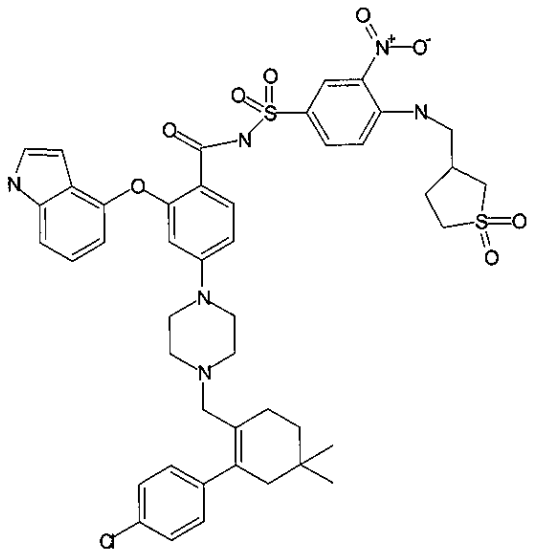
A mistura de EXEMPLO 329A (93 mg), (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (40 mg) e trietilamina (0,144 mL) em dioxano anidro (4 mL) foi aquecida a 110°C durante a noite. O solvente orgânico foi removido a vácuo. O resíduo foi suspenso em diclorometano. O sólido foi filtrado e seco para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 325B

N-({5-bromo-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

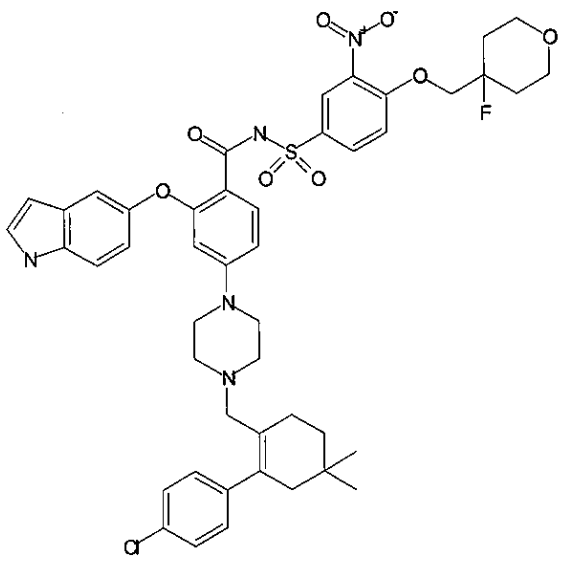
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 325A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,27 (m, 2H), 3,82 (dd, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 326

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

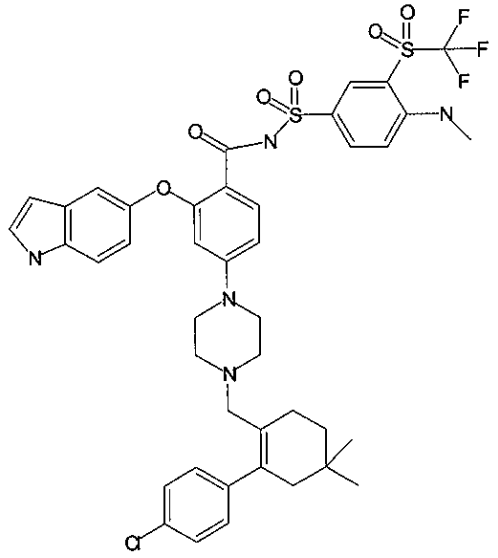
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 337A por 4-cloro-3-nitrobenzeno sulfonamida e cloridrato de (1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metilamina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,26 (dd, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,04 (m, 5H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 327

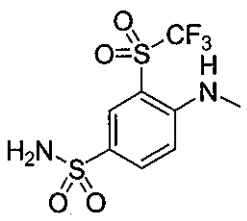
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 306D por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,16 (s, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,12-2,23 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,80-1,89 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 328

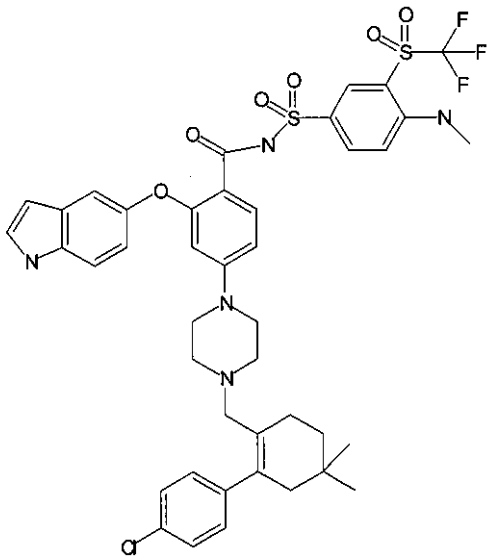
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-(metilamino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 328A

4-(metilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzenossulfonamida

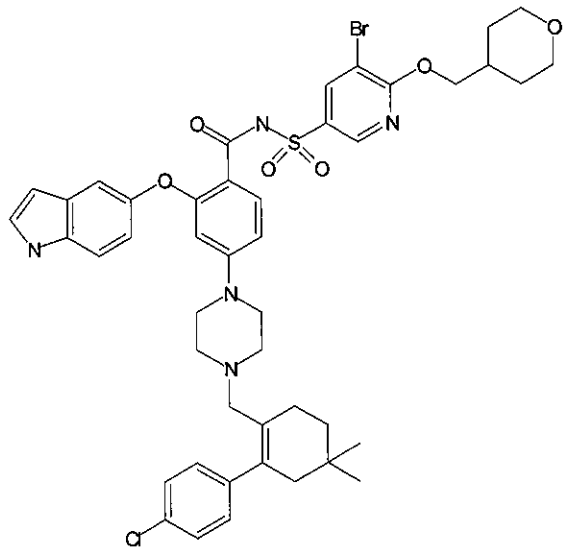
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 159C por 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida e metilamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 328B

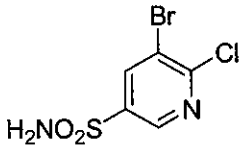
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-(metilamino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 328A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,91 (d, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 329

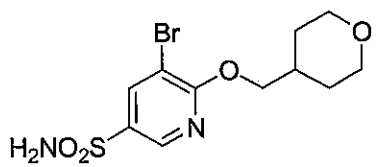
N-{[5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 329A

5-bromo-6-cloropiridina-3-sulfonamida

Cloreto de 5-Bromo-6-cloropiridina-3-sulfonila (8,2 g) em metanol (20 mL) foi resfriado a 0°C. A esta mistura foi adicionado 7N NH_3 em metanol (80 mL). A mistura de reação foi agitada durante a noite. O solvente foi removido em temperatura baixa, e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas. O sólido foi purificado por cromatografia de coluna flash em sílica-gel usando 10-50% de acetato de etila em hexanos para fornecer o composto do título.

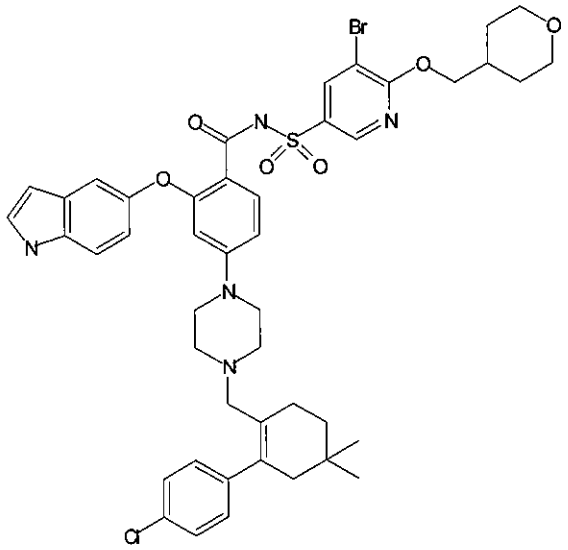


EXEMPLO 329B

5-bromo-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

(Tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0,65 g) em tetrahidrofurano (20 mL) foi tratado com 60% de hidreto de sódio (0,895 g). A mistura de reação foi agitada por 10 minutos. A esta mistura foi adicionado EXEMPLO 329A (1,519 g). A mistura de reação foi agitada durante a noite. A mesma foi vertida em água, neutralizada com 10% de HCl aquoso, e extraí-

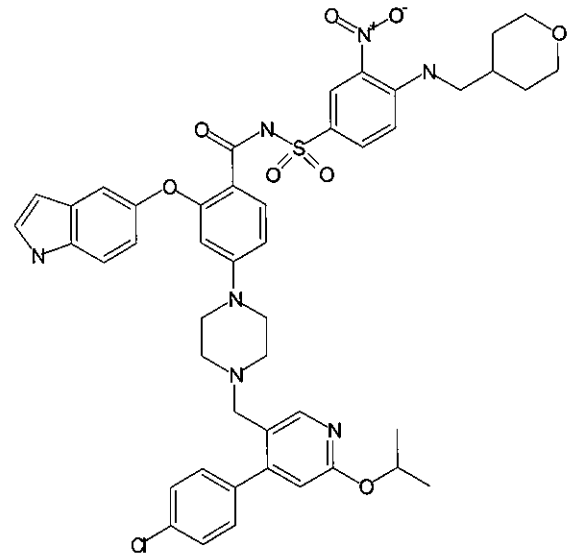
da com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sob $MgSO_4$, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna flash em sílica-gel eluindo com 20%-60% de acetato de etila em hexanos para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 329C

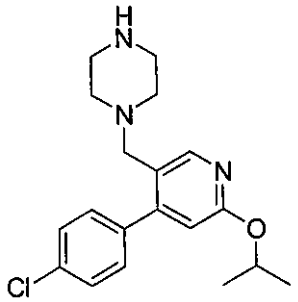
N-{[5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 329B por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,25 (s, 4H), 2,12-2,14 (m, 4H), 1,95 (s, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,37-1,40 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 330

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 330A

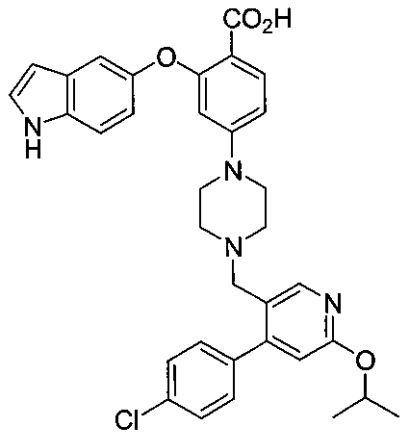
1-((4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperazina

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 307F por EXEMPLO 1A no EXEMPLO 1B.

EXEMPLO 330B

2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etila

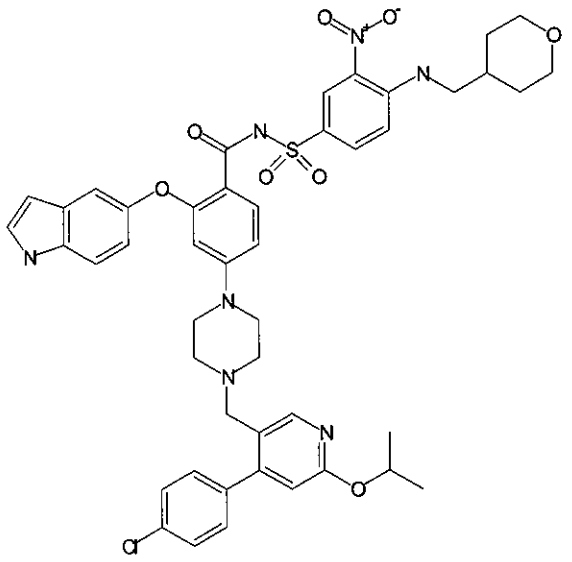
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 330A por EXEMPLO 20C e EXEMPLO 26A por EXEMPLO 20A no EXEMPLO 20D.



EXEMPLO 330C

Ácido 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzóico

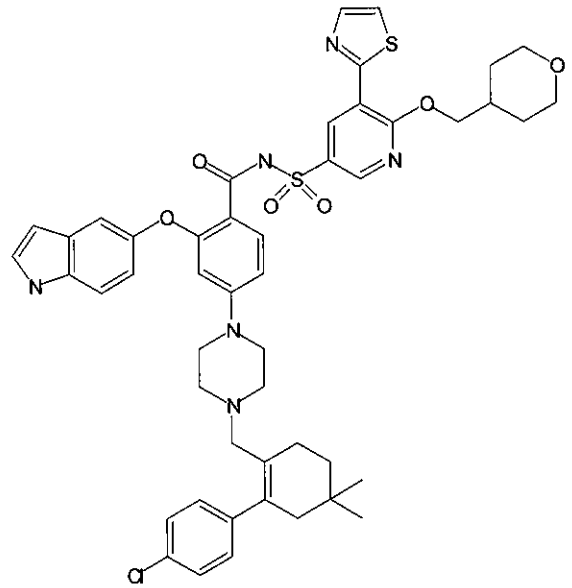
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 330B por EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.



EXEMPLO 330D

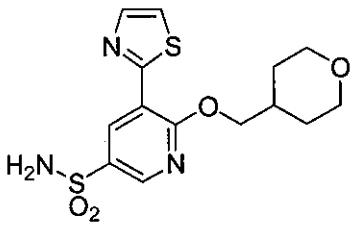
4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 330C por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,21, (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,79 (dd1H), 7,54-7,56 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,23-5,28 (m, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,24-3,31 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,29 (s, 4H), 1,86-1,91 (m, 1H), 1,61-1,63 (m, 2H), 1,28 (d, 6H).



EXEMPLO 331

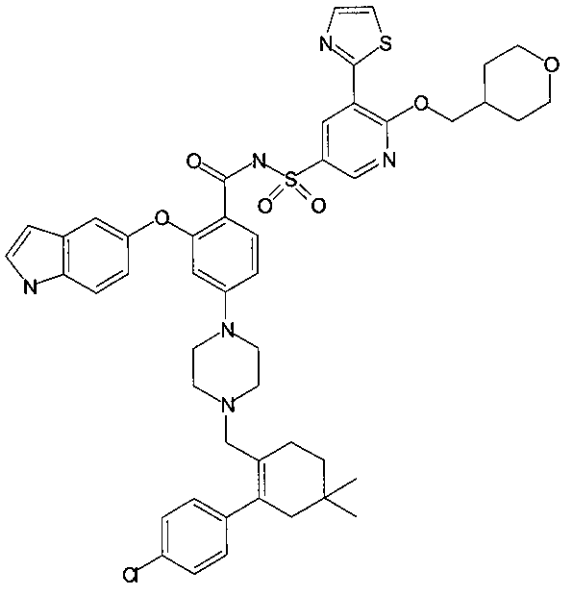
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]sulfonil}benzamida



EXEMPLO 331A

6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)-5-(tiazol-2-il)piridina-3-sulfonamida

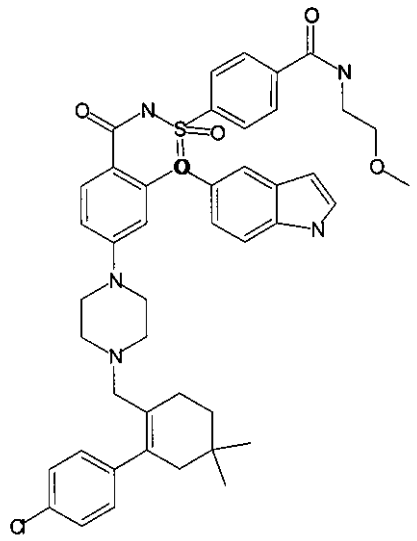
Uma mistura do EXEMPLO 329B (0,070 g), 2-(tributilestanil)tiazol (0,090 g), e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,069 g) em dioxano (2 mL) foi aquecida a 90°C por 4 horas. Após resfriamento, a mistura foi carregada ona uma coluna de sílica-gel e eluída com 1:3 de acetato de etila:hexanos para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 331B

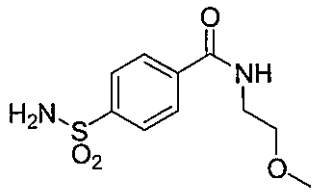
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]sulfonil}benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 331A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37-7,38 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,91 (dd, 2H), 3,36-3,39 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,12-2,20 (s, 8H), 1,94 (s, 2H), 1,45-1,47 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).



EXEMPLO 332

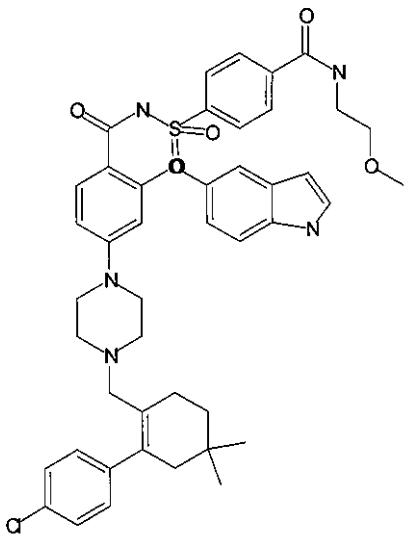
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(2-metoxietil)amino]carbonil}fenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 332A

N-(2-metoxietil)-4-sulfamoilbenzamida

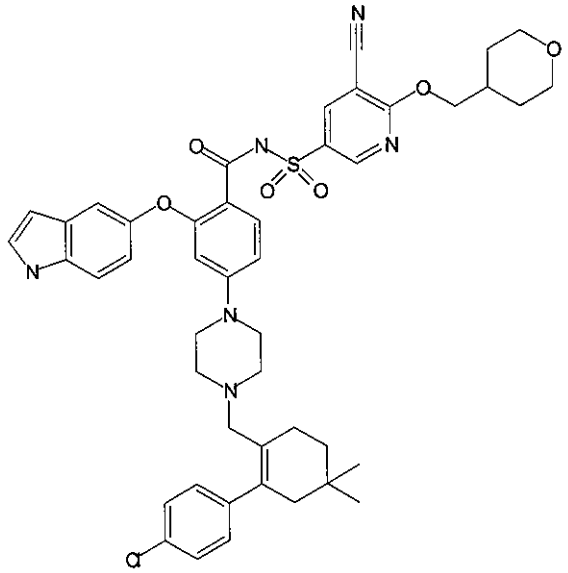
O composto do título foi preparado através da substituição de 2-metoxietanamina por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina no EXEMPLO 308A.



EXEMPLO 332B

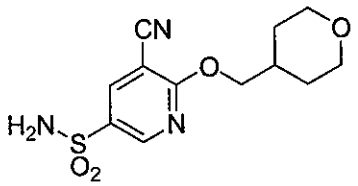
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(2-metoxietil)amino]carbonil}fenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 332A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,28 (br s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 7,94 (m, 4H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,42 (t, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,73 (br s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (br s, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 333

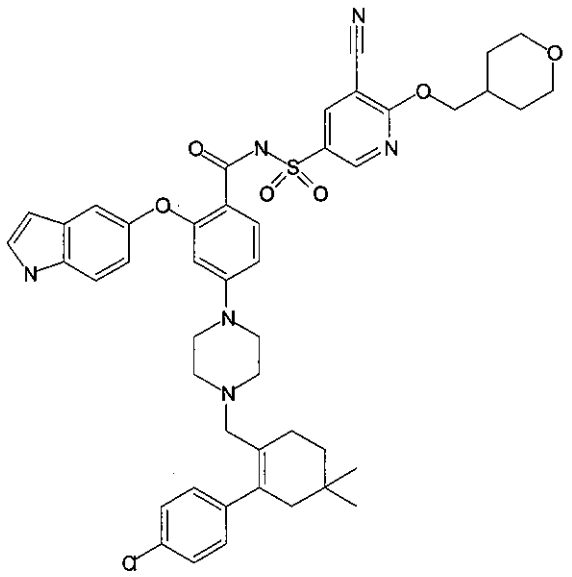
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 333A

5-ciano-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

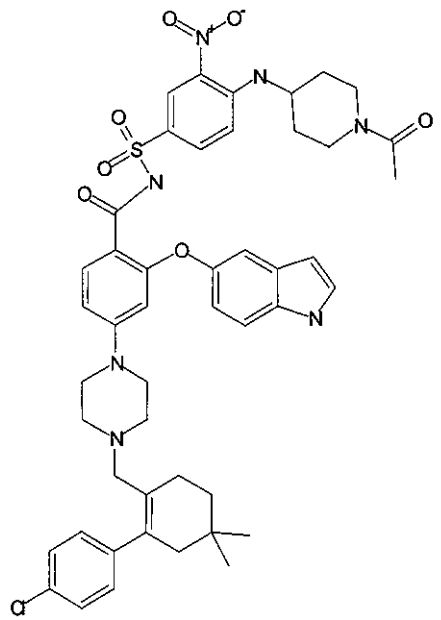
Uma mistura do EXEMPLO 329B (0,702 g), dicianozinco (0,129 g), e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,231 g) em N,N-dimetilformamida (2 mL) foi desgaseificada através do ciclo a vácuo/nitrogênio três vezes. A mistura de reação foi aquecida a 120°C por 3 horas. Após resfriamento, a mesma foi vertida em água e extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sob $MgSO_4$, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna flash em sílica-gel eluindo com 20%-60% de acetato de etila em hexanos para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 333B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

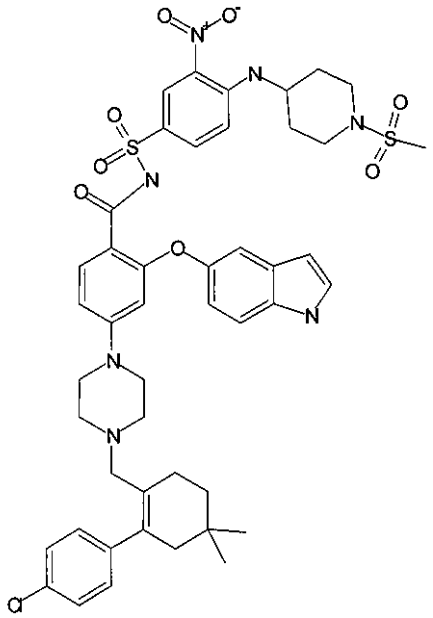
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 333A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38-7,41 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,54 (br s, 2H), 3,02 (br s, 4H), 2,76 (br s, 2H), 2,18(s, 4H), 2,01 (s, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,49 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 334

N-({4-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

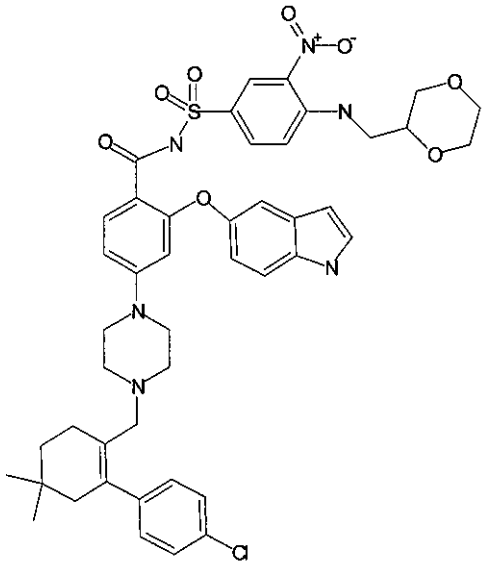
O composto do título foi preparado através da substituição de 1-acetilpiperidin-4-amina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 310B por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,16 (br s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,32-4,23 (m, 1H), 3,96-3,77 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,73 (br s, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,95 (br s, 2H), 1,65-1,44 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 335

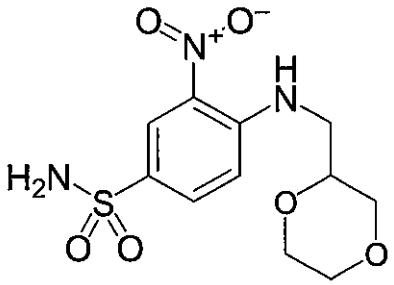
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,15 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 2,92 (br s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,15 (m, 6H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,95 (br s, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 336

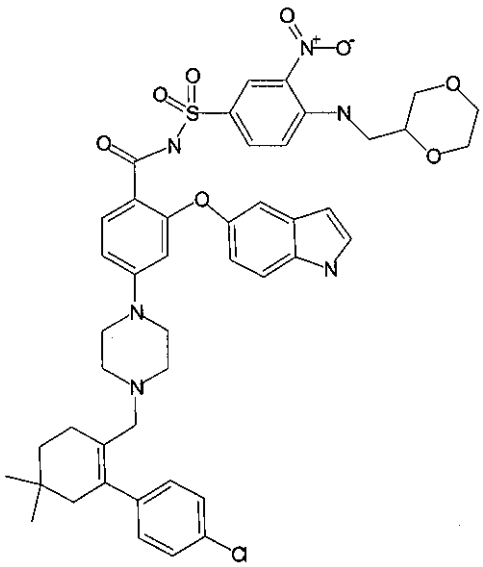
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 336A

4-((1,4-dioxan-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

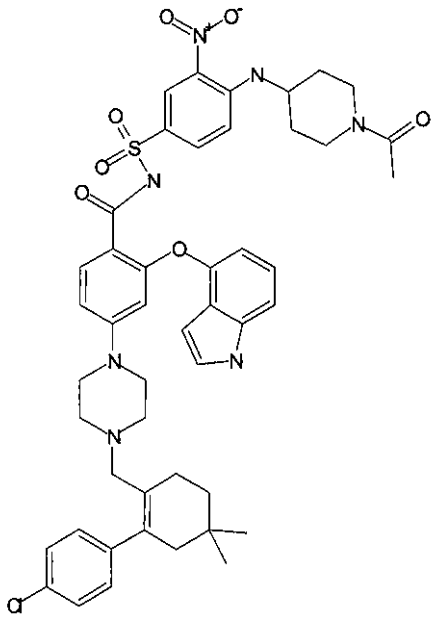
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 1F através da substituição de (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina por (1,4-dioxan-2-il)metanamina.



EXEMPLO 336B

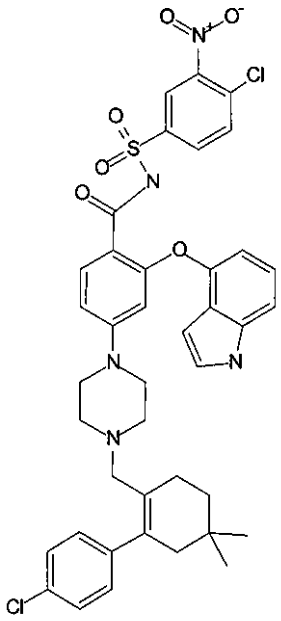
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175F através da substituição de EXEMPLO 175E e EXEMPLO 1F por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 336A, respectivamente. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d $_6$) δ 11,16 (s, 2H), 8,54 - 8,63 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,76 - 3,82 (m, 3H), 3,57 - 3,68 (m, 2H), 3,45 - 3,52 (m, 2H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (d, 2H), 2,10 - 2,22 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 337

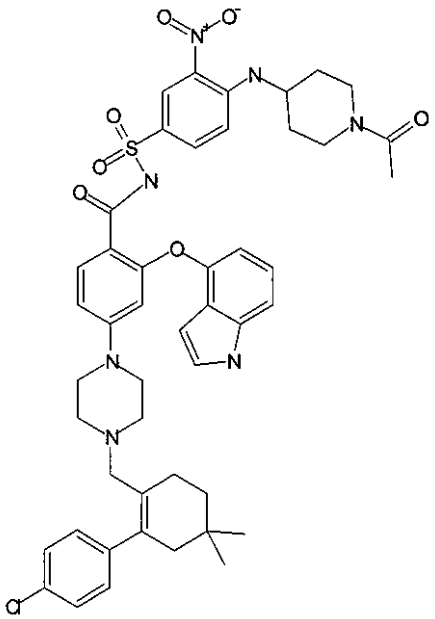
N-({4-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 337A

4-chloro-N-[4-{4-[2-(4-chloro-phenyl)-4,4-dimethyl-cyclohex-1-enylmethyl]-piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-benzoyl]-3-nitro-benzenesulfonamide

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 1E e 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.

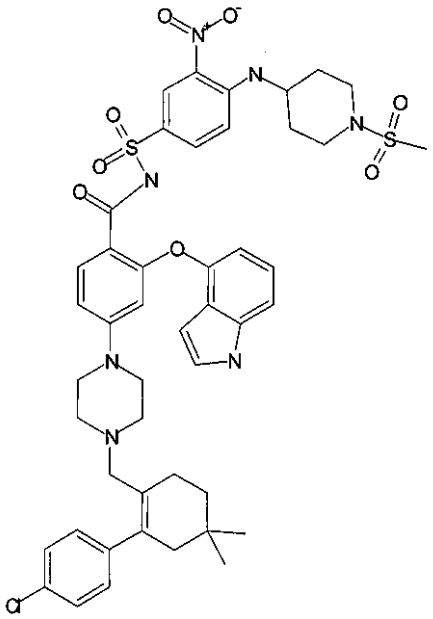


EXEMPLO 337B

N-({4-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 1-acetilpiperidin-4-amina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 337A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ

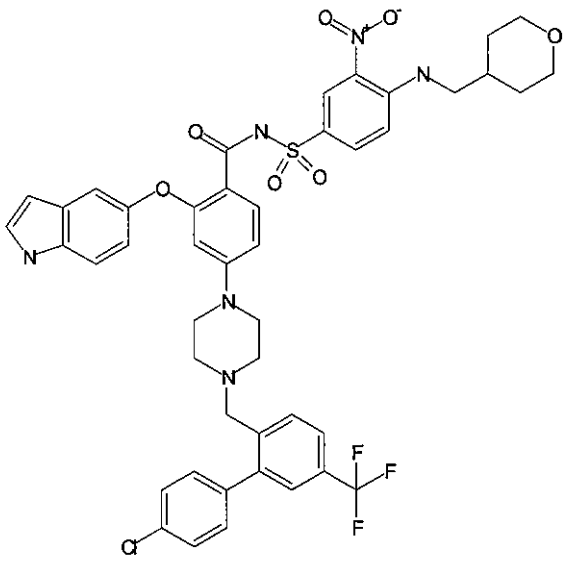
11,24 (br s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,04 (t, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 6,24 (t, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,97-3,78 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,72 (br s, 2H), 2,15 (m, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,95 (br s, 2H), 1,66-1,44 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 338

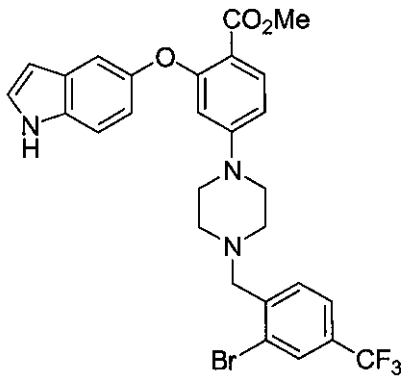
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 337A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,24 (br s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,24 (t, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,95 (br s, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 339

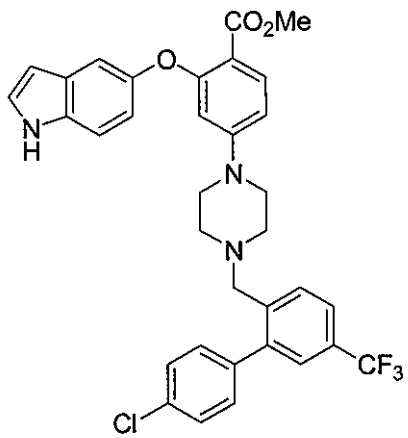
4-(4-{[4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 339A

2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-(2-bromo-4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-il)benzoato de metila

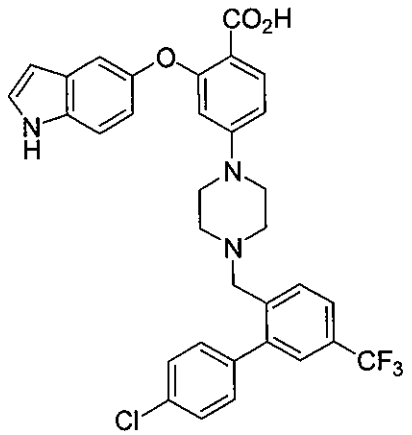
O composto do título foi preparado através da substituição de 4-trifluorometil-2-bromobenzaldeído por EXEMPLO 27C e EXEMPLO 150A por piperazina-1-carboxilato de tert-butila no EXEMPLO 1A.



EXEMPLO 339B

2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-5-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metila

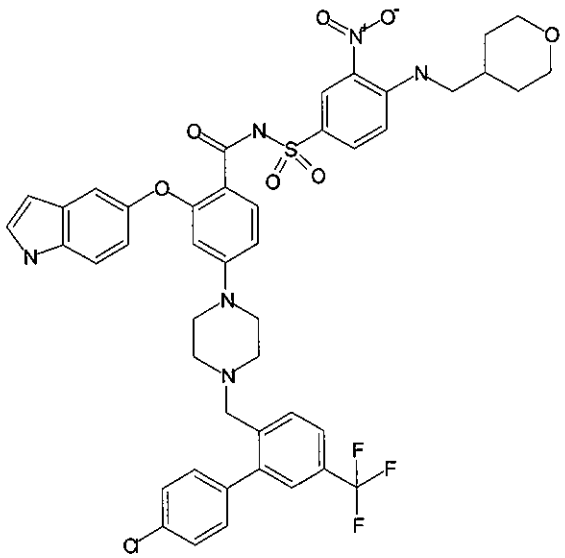
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 339A por 2-flúor-4-iodo-5-metilpiridina no EXEMPLO 307A.



EXEMPLO 339C

Ácido 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((4'-cloro-5-(trifluorometil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzóico

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 339B por EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.

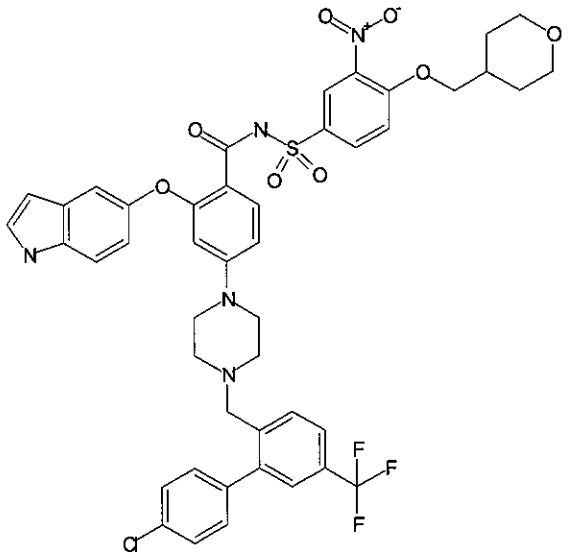


EXEMPLO 339D

4-(4-{[4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 339C por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,24, (s, 1H),

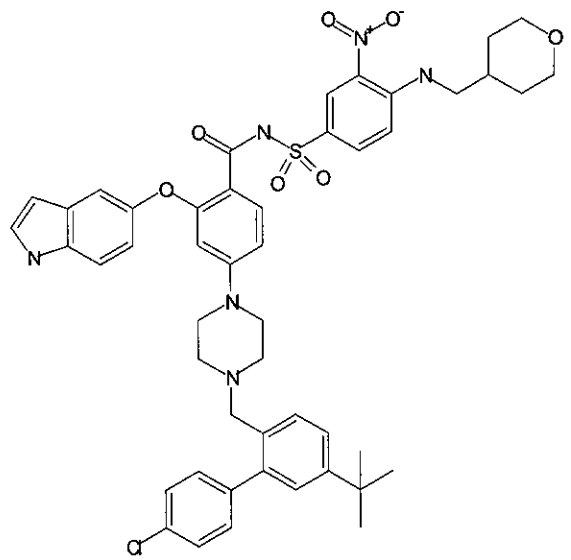
11,17 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 8H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,24-3,31 (m, 6H), 3,04 (s, 4H), 2,29 (s, 4H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,24-1,28 (m, 2H).



EXEMPLO 340

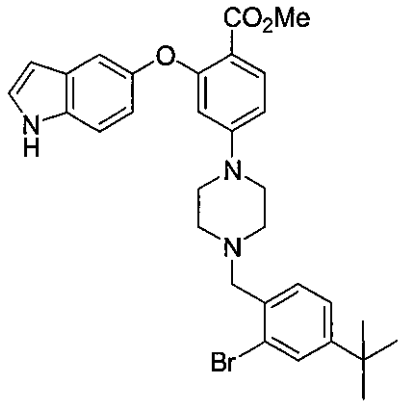
4-(4-{[4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 339C por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 279A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,40, (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 8H), 7,16 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,09 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,30 (s, 4H), 2,00-2,05 (m, 1H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,31-1,37 (m, 2H).



EXEMPLO 341

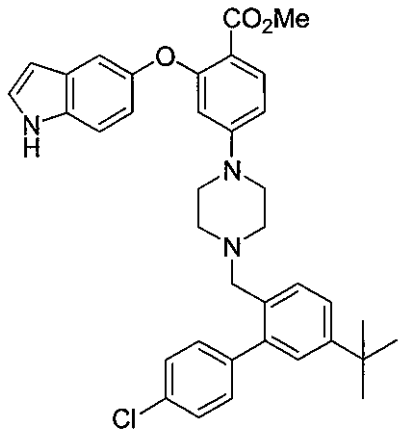
4-{4-[(5-tert-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 341A

2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-(2-bromo-4-tert-butilbenzil)piperazin-1-il)benzoato de metila

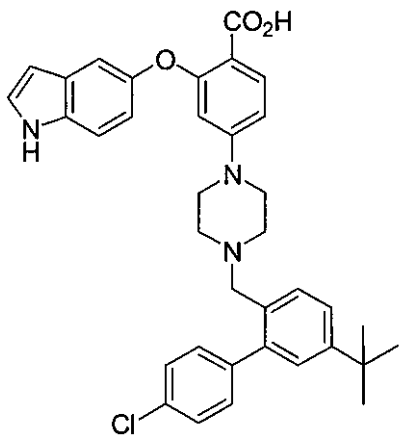
O composto do título foi preparado através da substituição de 4-tert-butil-2-bromobenzaldeído por EXEMPLO 27C e EXEMPLO 150A por piperazina-1-carboxilato de tert-butila no EXEMPLO 1A.



EXEMPLO 341B

2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((5-tert-butil-4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metila

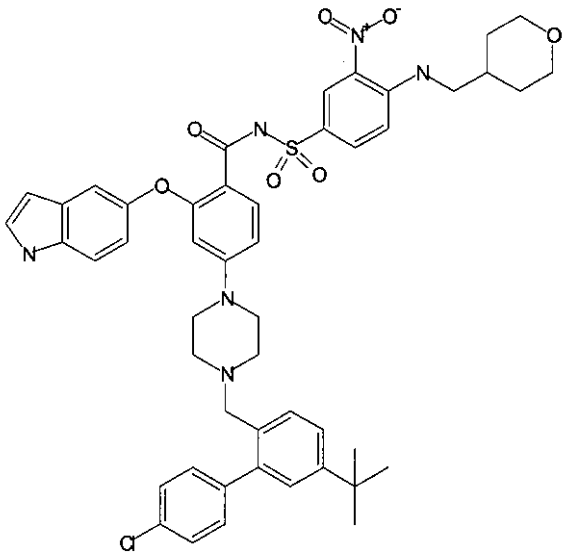
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 341A por 2-flúor-4-iodo-5-metilpiridina no EXEMPLO 307A.



EXEMPLO 341C

Ácido 2-(1H-indol-5-ilóxi)-4-(4-((5-tert-butil-4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzóico

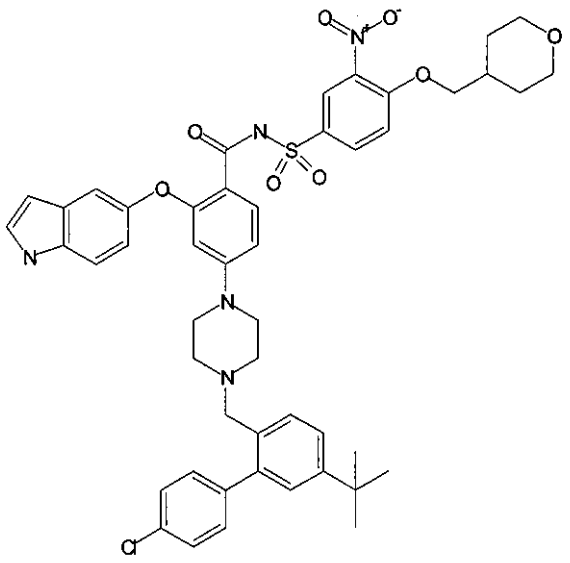
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 341B por EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.



EXEMPLO 341D

4-{4-[(5-tert-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

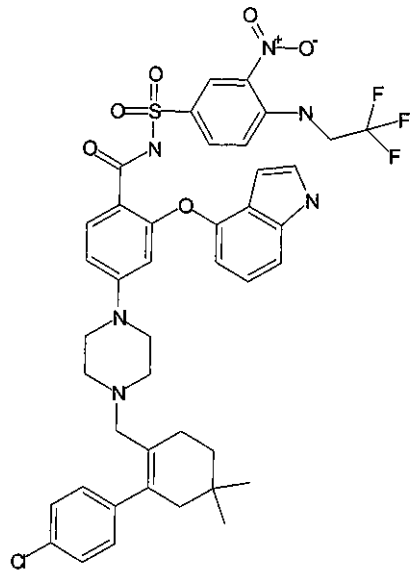
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 341C por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,22, (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34-7,44 (m, 8H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,24-3,30 (m, 6H), 3,04 (s, 4H), 2,29 (s, 4H), 1,86-1,91 (m, 1H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,28 (s, 9H).



EXEMPLO 342

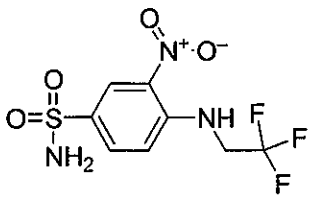
4-{4-[(5-tert-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 341C por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 279A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,25, (br s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,35-7,46 (m, 8H), 7,19 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,08 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,32 (s, 4H), 1,64 (dd, 2H), 1,32-1,37 (m, 2H), 1,28 (s, 9H).



EXEMPLO 343

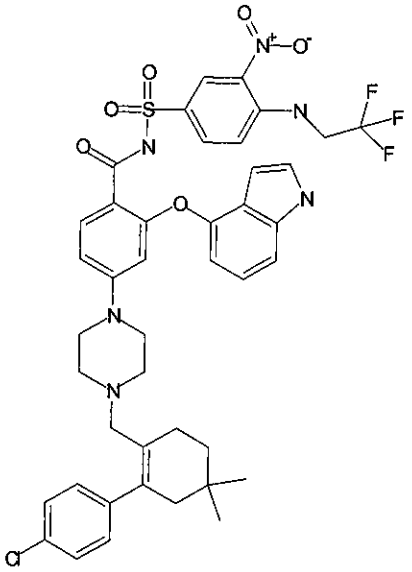
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 343A

3-nitro-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzenossulfonamida

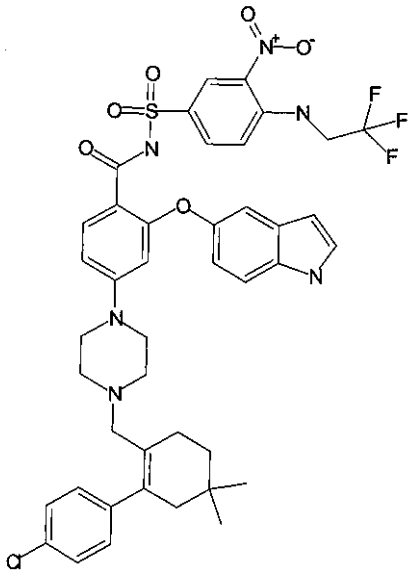
O composto do título foi preparado através da substituição de 2,2,2-trifluoroetanamina por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 343B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

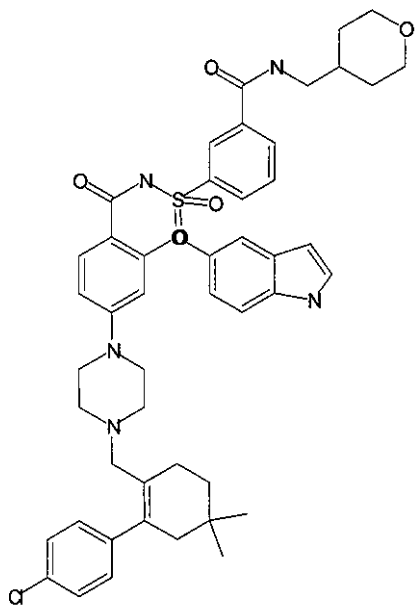
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 343A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,41 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,32 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 344

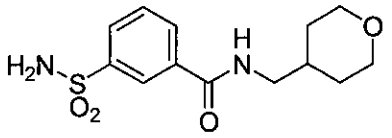
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 343A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,05 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,77 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,88 (t, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,22 (m, 3H), 4,33 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 345

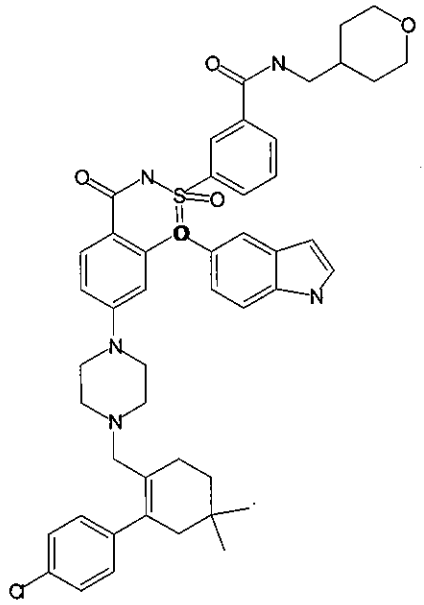
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-{[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil}fenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 345A

3-sulfamoil-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 3-ácido sulfamoilbenzóico por 4-ácido sulfamoilbenzóico no EXEMPLO 308A.

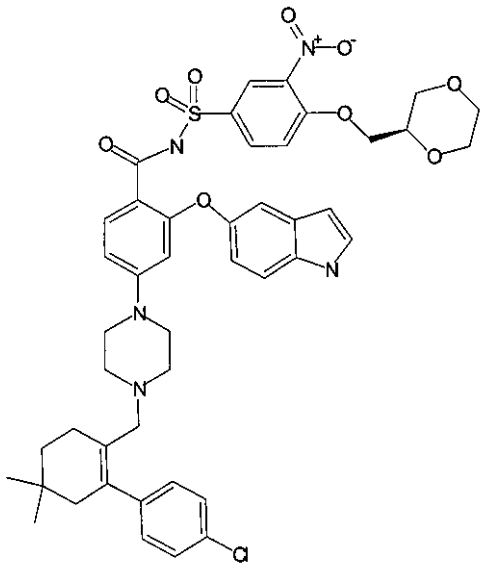


EXEMPLO 345B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-{[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil}fenil)sulfonil]benzamida

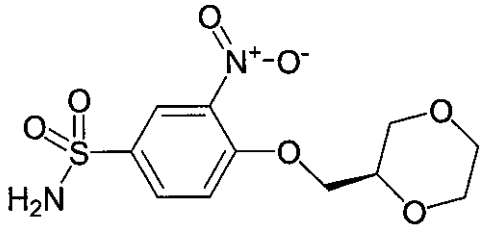
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 345A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,28 (br s, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,42 (t, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,19 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,94 (br s, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,58 (dd, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 346

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

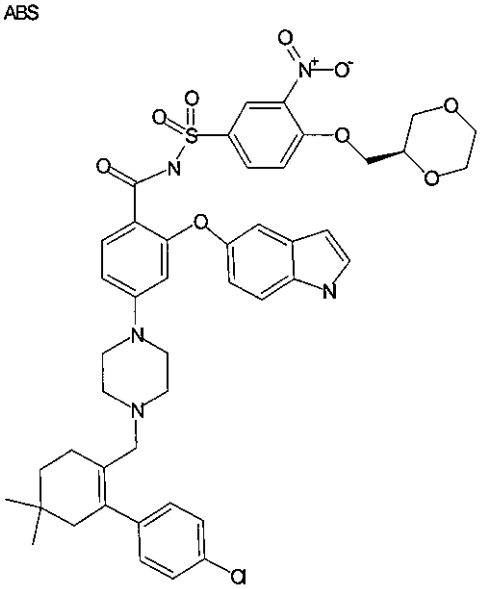


EXEMPLO 346A

(R)-4-((1,4-dioxan-2-il)metóxi)-3-nitrobenzenossulfonamida

A mistura racêmica de EXEMPLO 297A foi dissolvida em uma coluna AD quiral SFC para fornecer o composto do título.

ABS

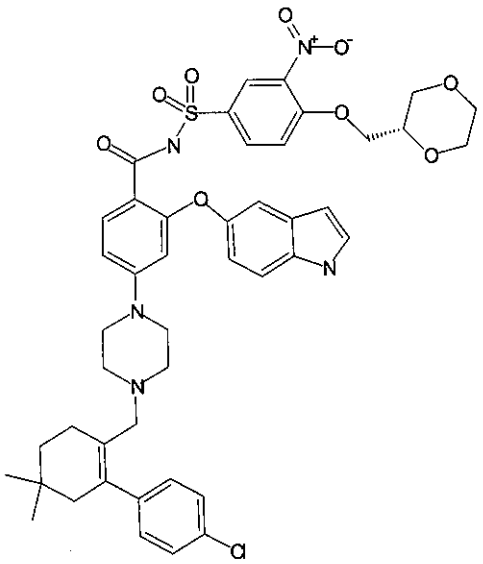


EXEMPLO 346B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

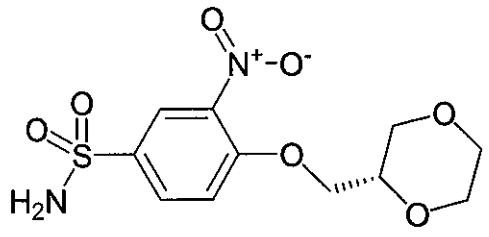
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175F através da substituição de EXEMPLO 175E e EXEMPLO 1F por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 346A, respectivamente. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,16 (s, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,20 - 4,28 (m, 2H), 3,85 - 3,91 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,74 - 3,78 (m, 1H), 3,59 - 3,69 (m, 2H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,23 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 347

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

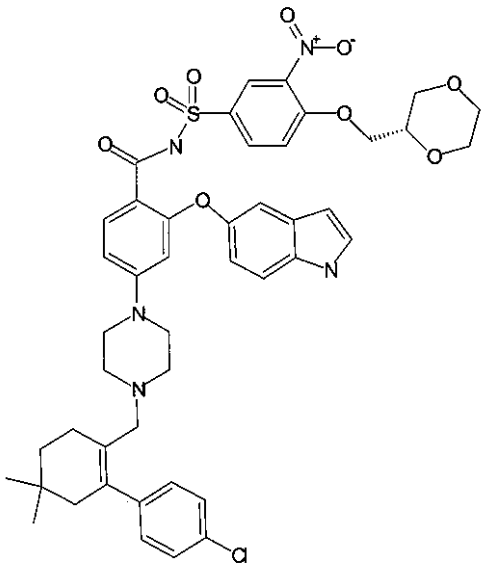


EXEMPLO 347A

(S)-4-((1,4-dioxan-2-il)metóxi)-3-nitrobenzenossulfonamida

A mistura racêmica de EXEMPLO 297A foi dissolvida em uma coluna AD quiral SFC para fornecer o composto do título.

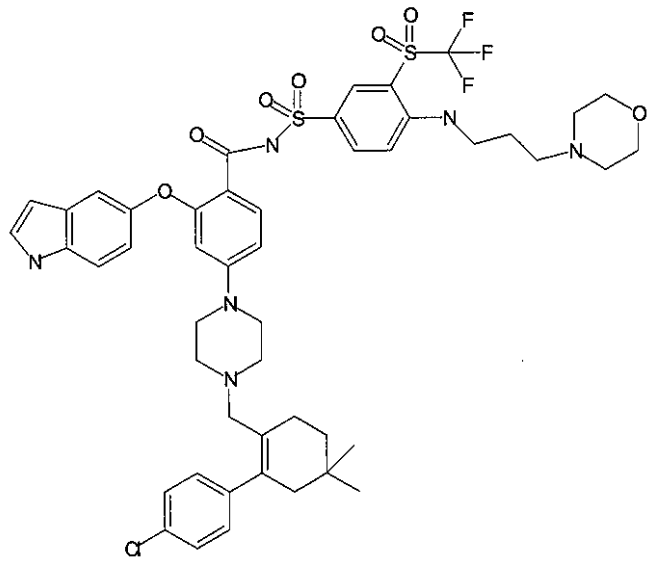
ABS



EXEMPLO 347B

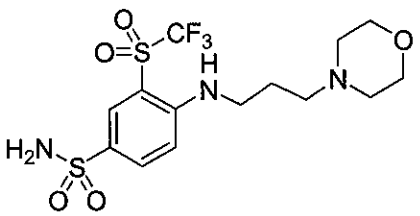
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175F através da substituição de EXEMPLO 175E e EXEMPLO 1F por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 347A, respectivamente. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,16 (s, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,20 - 4,28 (m, 2H), 3,85 - 3,91 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,74 - 3,78 (m, 1H), 3,59 - 3,69 (m, 2H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,23 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 348

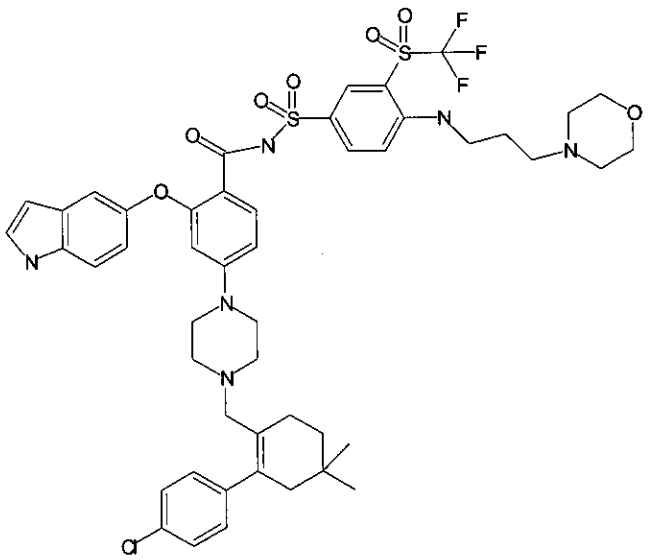
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 348A

4-(3-morfolinopropilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 159C por 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida e 3-morfolinopropan-1-amina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.

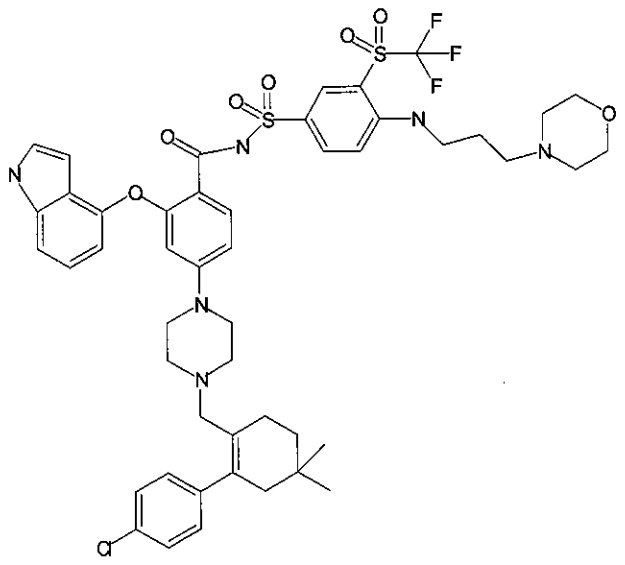


EXEMPLO 348B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

5-ilóxi)-N-({4-(metilamino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

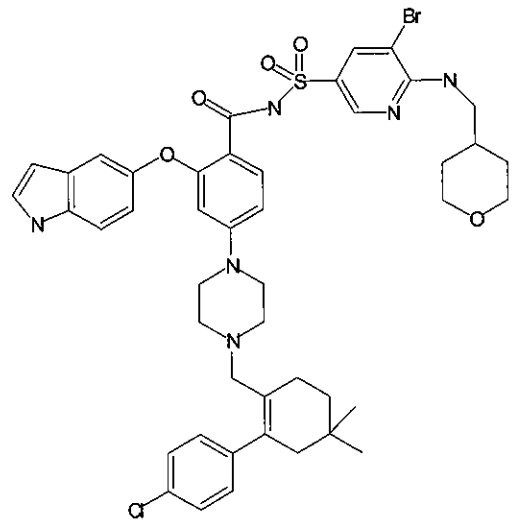
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 348A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,73 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 349

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 348A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 11,08 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,25 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,43 (m, 6H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

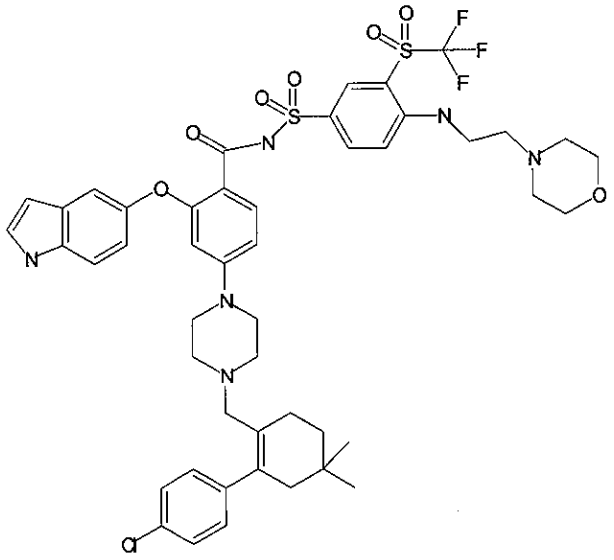


EXEMPLO 350

N-({5-bromo-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

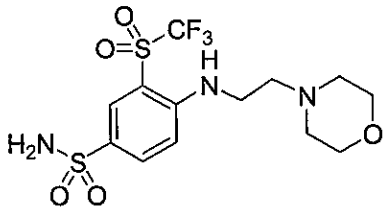
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 325A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,19 (s, 1H),

11,02(s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 (m, 5H), 7,25 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,89 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,82 (dd, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 351

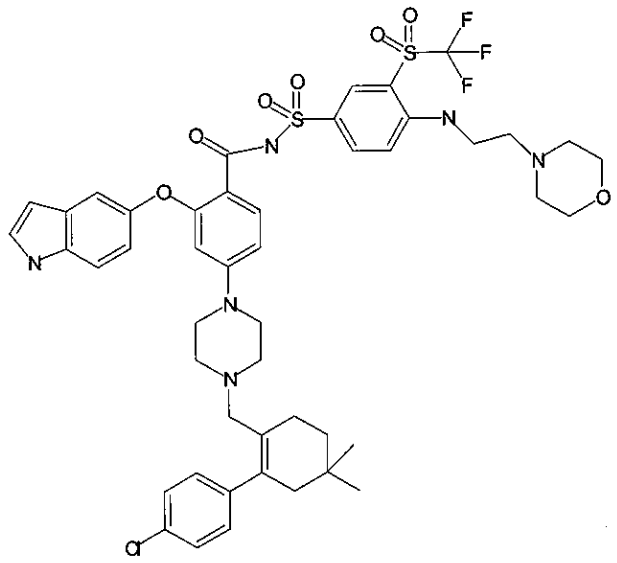
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 351A

4-(2-morfolinoetilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzenossulfonamida

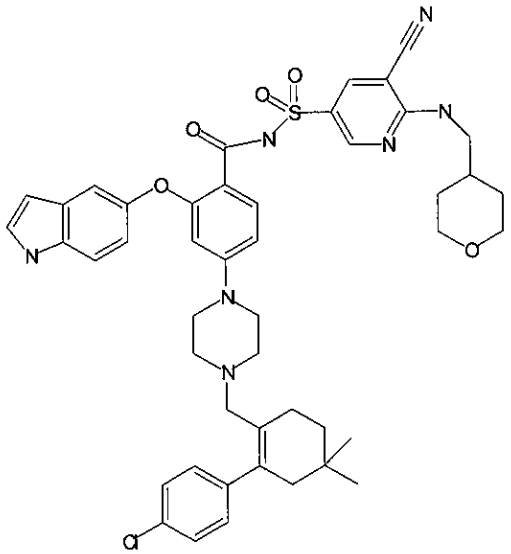
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 159C por 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida e 2-morfolinoetanamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 351B

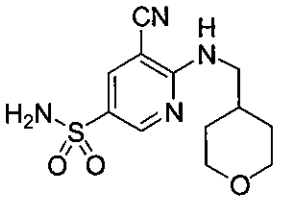
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 351A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 352

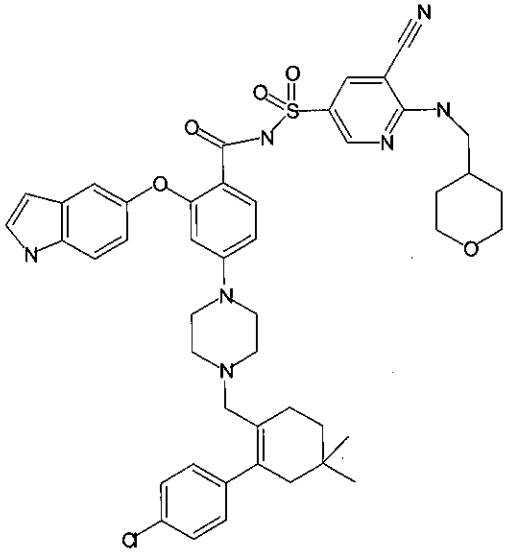
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 352A

5-ciano-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)piridina-3-sulfonamida

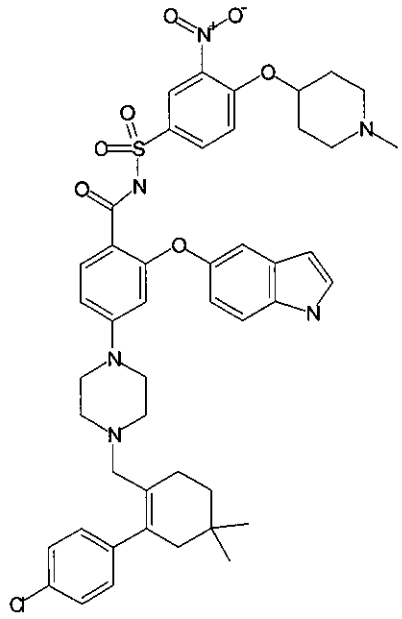
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 325A por EXEMPLO 329B no EXEMPLO 333A.



EXEMPLO 352B

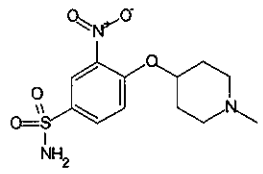
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 352A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,82 (dd, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,19 (m, 2H), 0,91 (s, 6H).



EXEMPLO 353

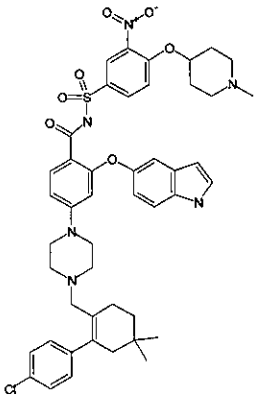
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)óxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 353A

4-(1-metilpiperidin-4-ilóxi)-3-nitrobenzenossulfonamida

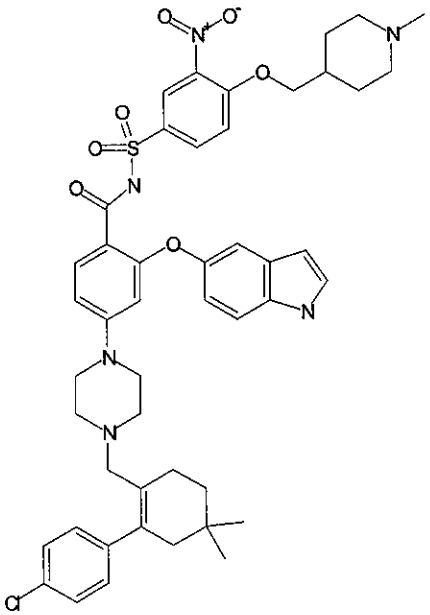
A uma mistura de 1-metilpiperidin-4-ol (0,542 g) em tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C foi adicionado NaH (60% em óleo mineral) (0,753 g). Após agitar por 15 minutos, 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida (1,036 g) foi adicionado como uma solução em tetrahidrofurano (10 mL). A reação foi removida do banho gelado e deixada aquecer em temperatura ambiente. Após 1 hora, a reação foi vertida em água e o pH ajustado a ~7 com 1N de HCl aquoso. A reação foi extraída com diclorometano (3 x 100 mL), lavada com salmoura, seca sob sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada. O produto foi suspenso em diclorometano (mL), sonificado e, em seguida, filtrado para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 353B

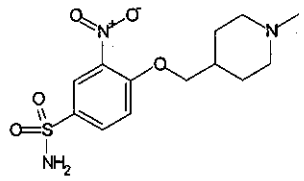
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)óxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 353A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido) δ 11,03 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (dd, 4H), 7,25 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,79 (s, 1H), 2,96 (s, 6H), 2,72 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,94 (m, 6H), 1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 354

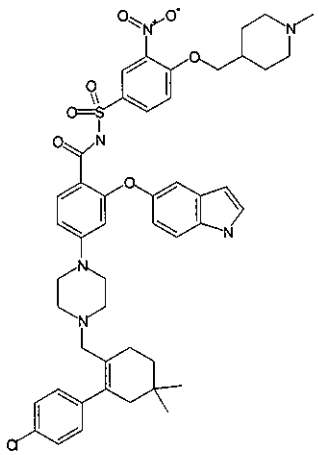
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 354A

4-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)-3-nitrobenzenossulfonamida

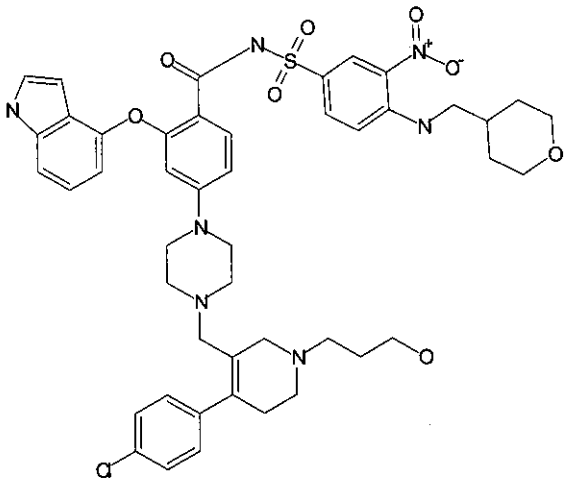
O composto do título foi preparado através da substituição de (1-metilpiperidin-4-il)metanol por 1-metilpiperidin-4-ol no EXEMPLO 353A.



EXEMPLO 354B

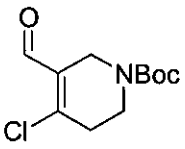
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 354A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido) δ 11,01 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,05 (d, 2H), 2,95 (s, 4H), 2,89 - 2,59 (m, 7H), 2,17 (s, 6H), 2,00 - 1,78 (m, 5H), 1,53 (s, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 355

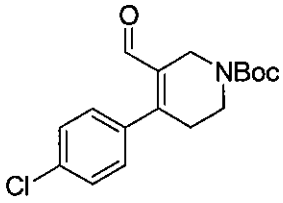
4-(4-{[4-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxipropil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 355A

4-cloro-3-formil-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butila

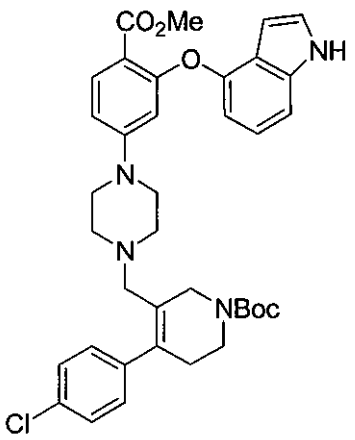
À N,N-dimetilformamida (3,87 mL) a 0°C, oxicloreto de fósforo (3,73 mL) foi adicionado em gotas, mantendo a temperatura abaixo de 5°C. A mistura resultante foi diluída com diclorometano (15 mL) e agitada em temperatura ambiente por 1,5 hora. A reação foi em seguida resfriada em um banho de gelo. 4-oxopiperidina-1-carboxilato de tert-butila (4,98 g) foi adicionado como uma solução em diclorometano (20 mL) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi vertida sob gelo e acetato de sódio sólido, agitada por 15 minutos, e extraída com diclorometano. Os extratos foram lavados completamente com água e com salmoura, secos sob $MgSO_4$, filtrados, e concentrados para obter o composto do título.



EXEMPLO 355B

4-(4-clorofenil)-3-formil-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butila

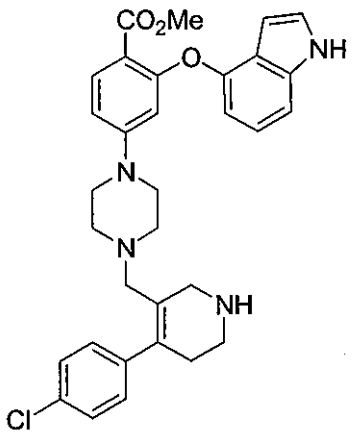
EXEMPLO 355A (6,14 g), ácido 4-clorofenilborônico (4,10 g) e acetato de paládio(II) (0,112 g) foram combinados em água para fornecer uma suspensão. Carbonato de potássio (8,98 g) e brometo de tetrabutilamônio (4,03 g) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 45°C durante a noite, resfriada, e a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (200 mL) a fim de dissolver qualquer material insolúvel, em seguida completamente lavado com água, seco sob $MgSO_4$, filtrado, e concentrado. O material bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo com um gradiente de 10% de acetato de etila/hexanos a 40% de acetato de etila/hexanos.



EXEMPLO 355C

3-((4-(3-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazin-1-il)metil)-4-(4-clorofenil)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butila

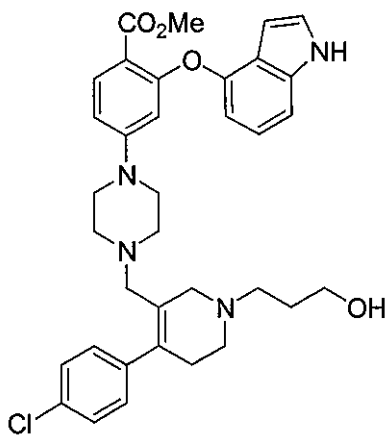
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 355B por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e EXEMPLO 68B por piperazina-1-carboxilato de tert-butila no EXEMPLO 1A.



EXEMPLO 355D

2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metila

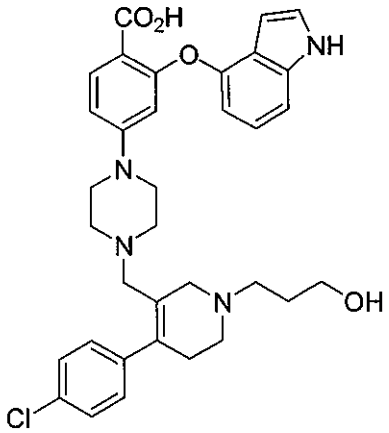
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 355C por EXEMPLO 1A no EXEMPLO 1B.



EXEMPLO 355E

2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxipropil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metila

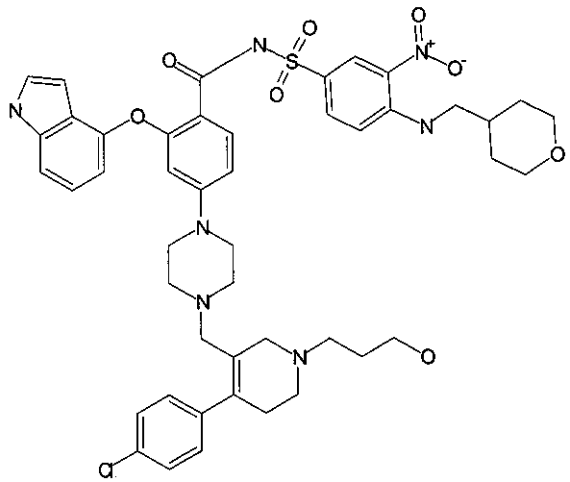
EXEMPLO 355D (539 mg), 3-bromopropan-1-ol (83 mg) e trietilamina (0,42 mL) foram combinados em acetonitrila. A mistura foi aquecida a 60°C durante a noite, concentrada e, em seguida, triturada com éter e filtrada para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 355F

Ácido 2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxipropil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzóico

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 355E por EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.

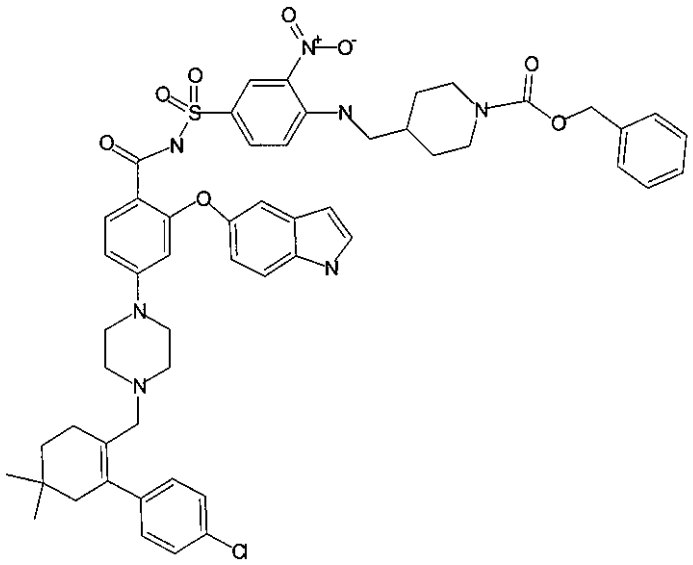


EXEMPLO 355G

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxipropil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

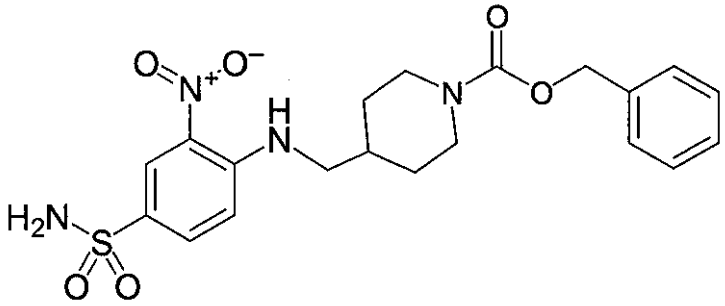
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 355F por EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,13 (m,

3H), 6,98 (m, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,24 (m, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,99 (br s, 4H), 2,80 (m, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,26 (m, 5H), 1,17 (m, 2H).



EXEMPLO 356

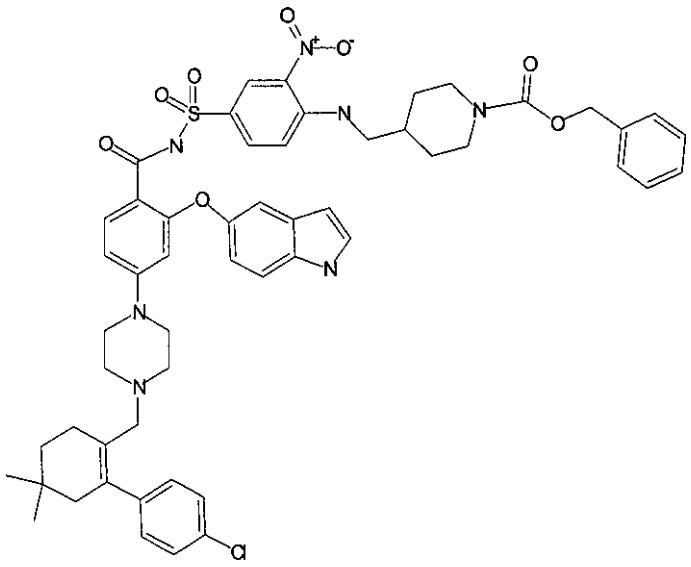
4-({[4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzoil]amino}sulfonil)-2-nitrofenil]amino}metil)piperidina-1-carboxilato de benzila



EXEMPLO 356A

4-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de benzila

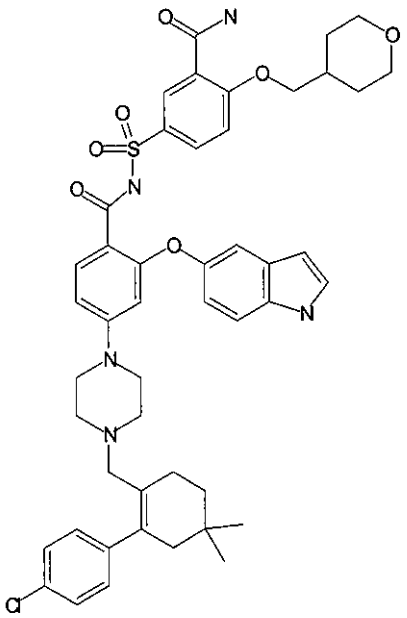
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 1F através da substituição de (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina por 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de benzila.



EXEMPLO 356B

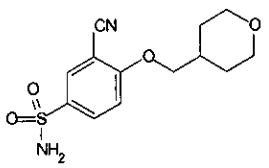
4-({[4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzoil]amino}sulfonil)-2-nitrofenil]amino}metil)piperidina-1-carboxilato de benzila

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175F através da substituição de EXEMPLO 175E e EXEMPLO 1F por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 356A, respectivamente. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d $_6$) δ 11,17 (s, 2H), 8,63 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,30 - 7,42 (m, 8H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,02 (d, 2H), 3,29 - 3,34 (m, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,70 - 2,88 (m, 4H), 2,08 - 2,23 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,81 - 1,89 (m, 1H), 1,71 (d, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,07 - 1,16 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 357

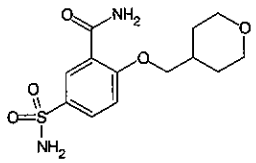
N-{[3-(aminocarbonil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 357A

3-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)benzenossulfonamida

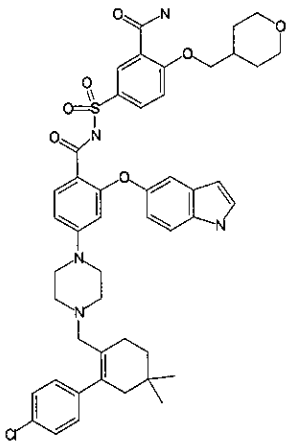
Ao (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0,206 g) em tetrahidrofurano (5 mL) foi adicionado hidreto de sódio (0,284 g) e a reação agitada em temperatura ambiente por 20 minutos. A reação foi resfriada a 0°C e 3-ciano-4-fluorobenzenossulfonamida (0,355 g) em tetrahidrofurano (2 mL) foi adicionado em gotas e a reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente. Após 3 horas, a reação foi vertida em água, tornada acídica (pH=1) com 1N de HCl e extraída com diclorometano (2 x 75 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (50 mL), secos sob sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 357B

5-sulfamoil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)benzamida

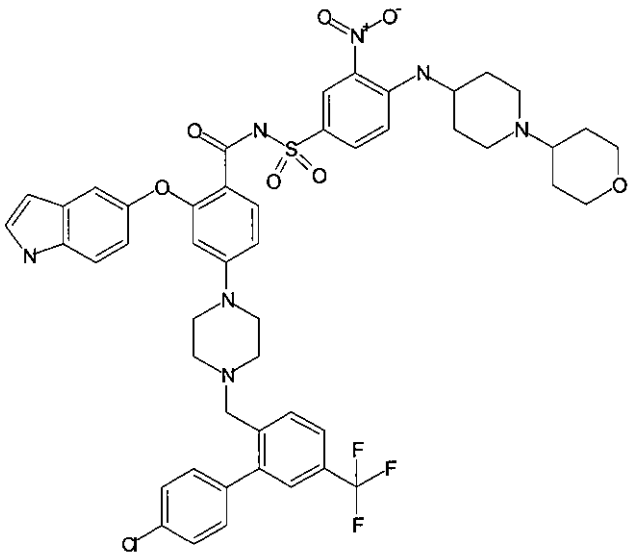
Uma mistura do EXEMPLO 357A (0,455 g) em etanol (3 mL) e tetrahidrofurano (1 mL) foi adicionada a peróxido de hidrogênio (30%, 2 mL) seguida por NaOH (1,024 ml) e aquecida a 35°C por 3 horas. A mistura foi vertida em diclorometano (50 mL) e 1N de HCl aquoso (25 mL), sobre a qual se formou um precipitado. O composto do título foi extraído em diclorometano (3 x 50 mL). A camada orgânica continha um sólido que foi coletado por filtração e seco para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 357C

N-{[3-(aminocarbonil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

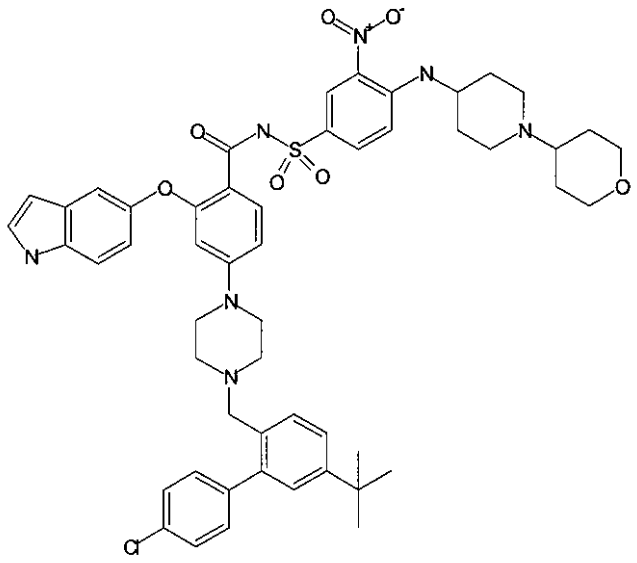
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 357B por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300 MHz, CDCL3) δ 10,35 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,35 (dd, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,05 (dd, 4H), 3,46 (dd, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,19 (m, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,43 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 358

4-(4-{[4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida

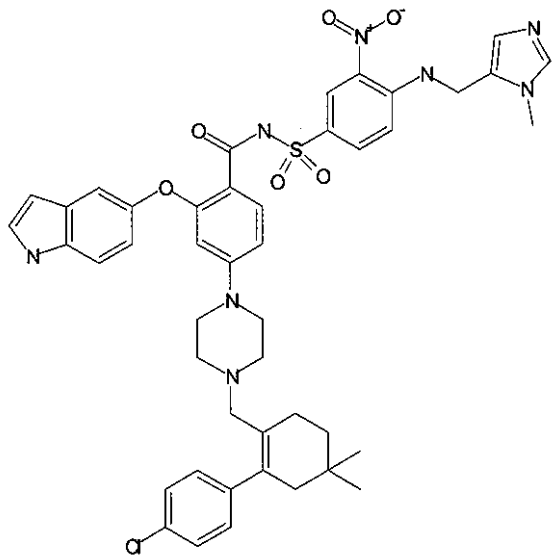
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 339C por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 173C por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,44-7,54 (m, 7H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,04-7,07 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,63 (dd, J = 8,7, 1,68 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,93 (dd, 2H), 3,75 (br s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,01-3,07 (m, 6H), 2,66-2,68 (m, 2H), 2,30 (s, 4H), 1,77-1,80 (m, 2H), 1,47-1,53 (m, 2H).



EXEMPLO 359

4-{4-[(5-tert-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 341C por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 173C por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,11, (s, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36-7,44 (m, 8H), 7,19 (s, 1H), 7,04-7,07 (m, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,93 (dd, 2H), 3,74-3,75 (m, 2H), 3,01-3,07 (m, 6H), 2,64-2,67 (m, 2H), 2,29 (s, 4H), 1,99-2,03 (m, 4H), 1,77-1,80 (m, 2H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,28 (s, 9H).

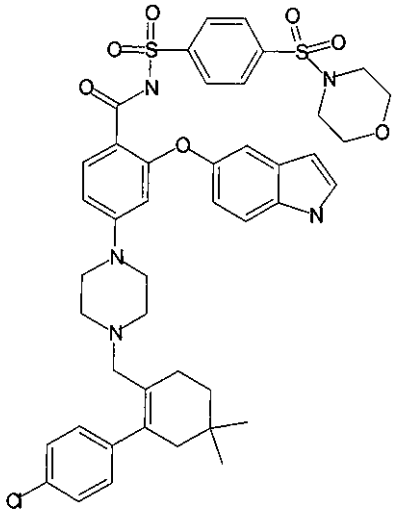


EXEMPLO 360

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

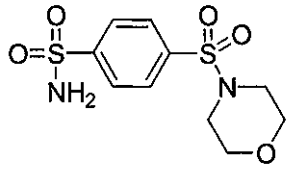
O composto do título foi preparado através da substituição de (1-metil-1H-imidazol-

5-il)metanamina por (3S,4R)-4-amino-1-benzilpiperidin-3-ol, ácido clorídrico no EXEMPLO 187B. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,81 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16-7,17 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,66 (d, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,02 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,12-2,16 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 361

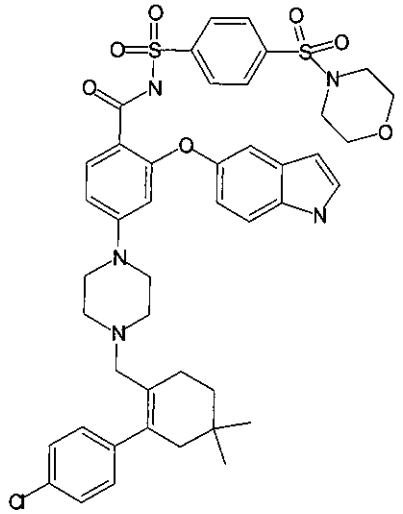
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]sulfonil}benzamida



EXEMPLO 361A

4-(morfolinossulfonil)benzenossulfonamida

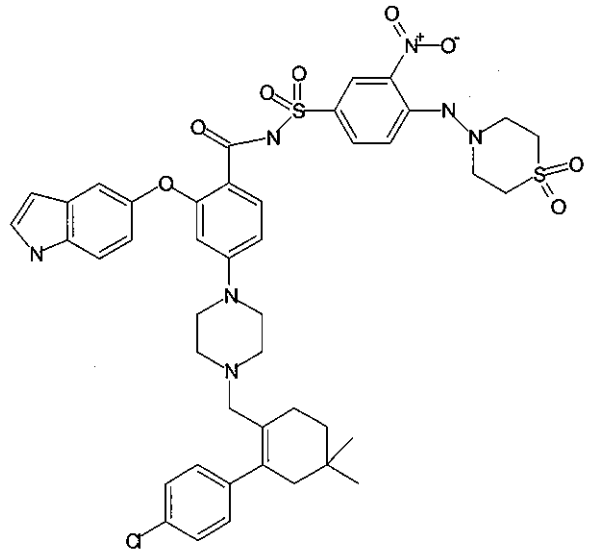
O composto do título foi preparado através da substituição de 4-(morfolinossulfonil)benzeno-1-cloreto de sulfonila por EXEMPLO 66D no EXEMPLO 66E.



EXEMPLO 361B

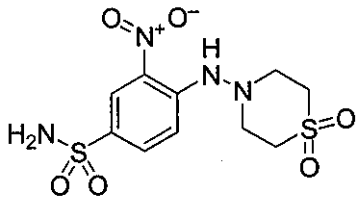
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]sulfonil}benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 361A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,79 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 362

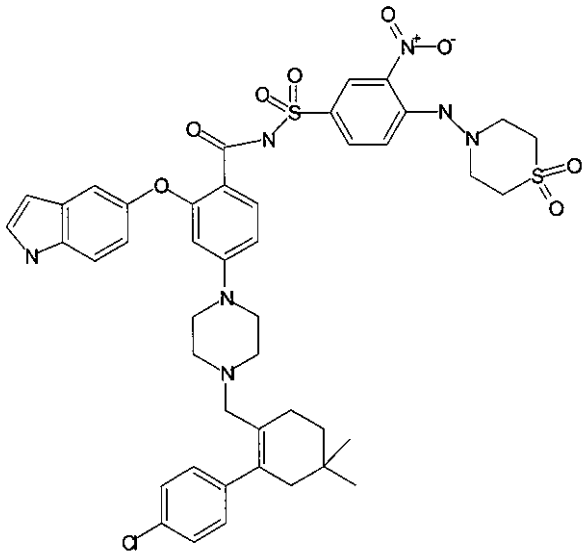
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 362A

4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonamida

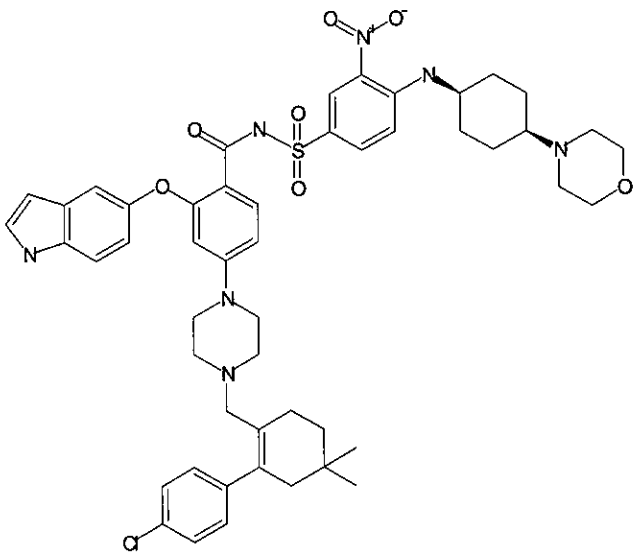
O composto do título foi preparado através da substituição de 4-aminotiomorfolina-1,1-dióxido por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 362B

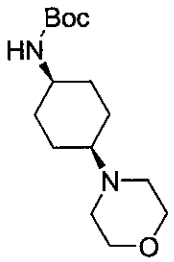
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 362A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).



EXEMPLO 363

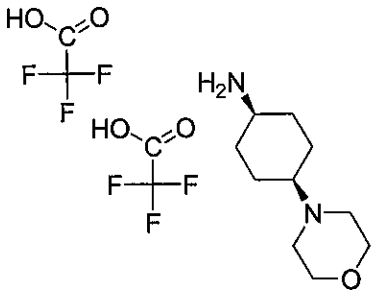
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 363A

cis-4-morfolinociclohexilcarbamato de tert-butila

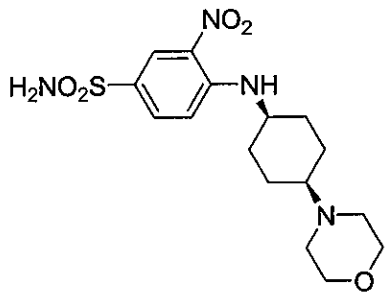
A uma mistura de morfolina (4,08 ml) e 4-oxociclohexilcarbamato de tert-butila (10 g) agitada por 24 horas em temperatura ambiente em isopropóxido de titânio(IV) (27,5 ml), metanol (10 ml) foi adicionada seguida por adição cuidadosa de borohidreto de sódio (3,55 g). A mistura de reação foi resfriada bruscamente com água, extraída com éter (2 x 100 mL), seca sob sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por FC (200 g de sílica-gel, 30% - 100% de acetona/hexanos) fornecendo dois produtos, o composto do título e trans 4-morfolinociclohexilcarbamato.



EXEMPLO 363B

cis-4-morfolinociclohexanamina bis(2,2,2-trifluoroacetato)

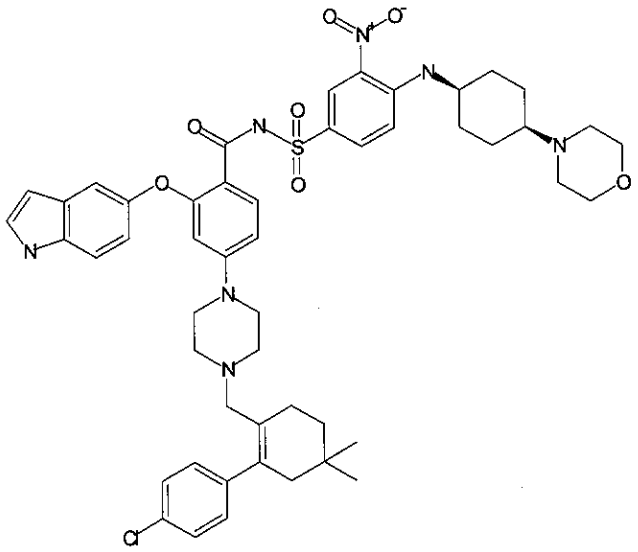
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 363A por EXEMPLO 1A no EXEMPLO 1B.



EXEMPLO 363C

4-(cis-4-morfolinociclohexilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

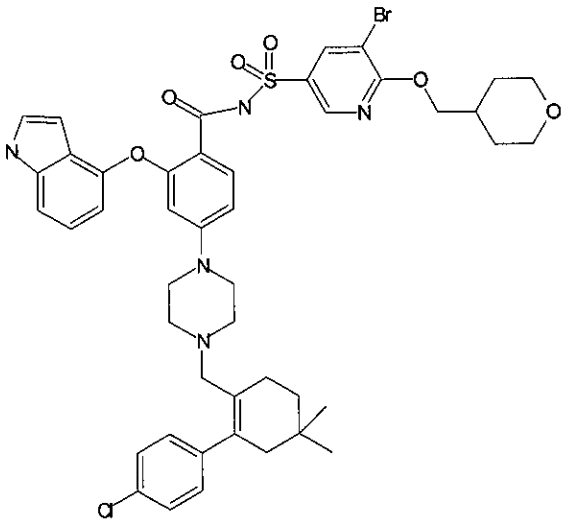
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 363B por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 363D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[cis-(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

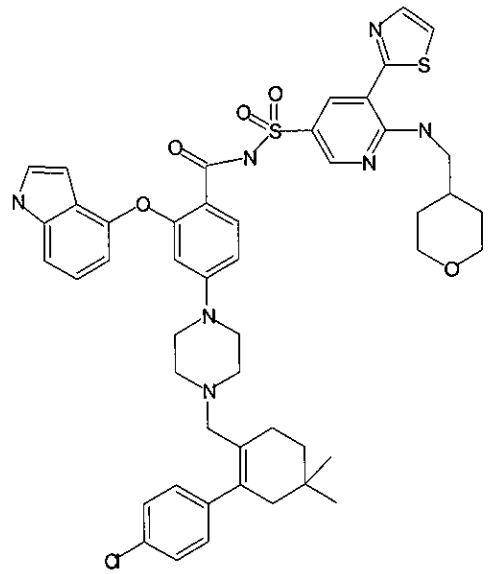
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 363C por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) δ 12,28 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,53 - 7,57 (m, 2H), 7,40 - 7,47 (m, 3H), 7,03 - 7,12 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,69 - 3,75 (m, 4H), 3,67 (s, 1H), 3,00 - 3,07 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,41 - 2,47 (m, 4H), 2,24 (t, 2H), 2,07 - 2,16 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,76 - 1,85 (m, 2H), 1,54 - 1,65 (m, 6H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 364

N-{[5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 329B por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,27 (m, 3H), 4,29 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,36 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

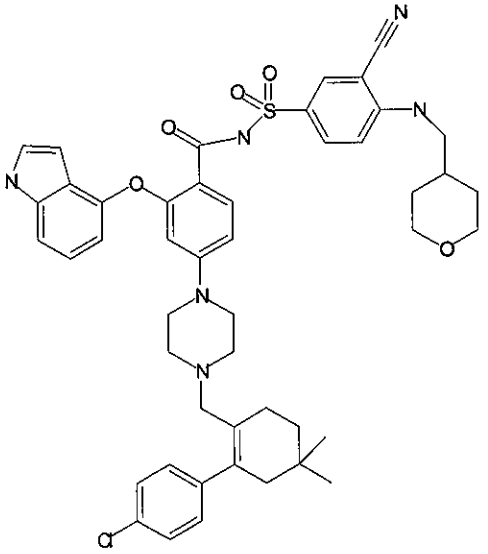


EXEMPLO 365

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{[6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]sulfonil}benzamida

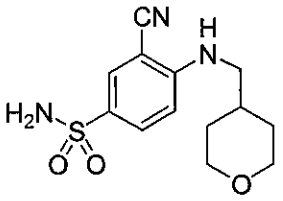
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 325B por

EXEMPLO 329B no EXEMPLO 331A. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 9,76 (t, 1H), 9,12 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,52 (t, 6H), 3,29 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 366

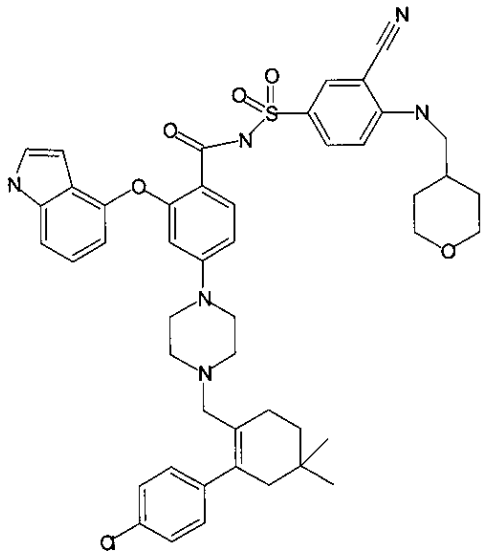
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida



EXEMPLO 366A

3-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)benzenossulfonamida

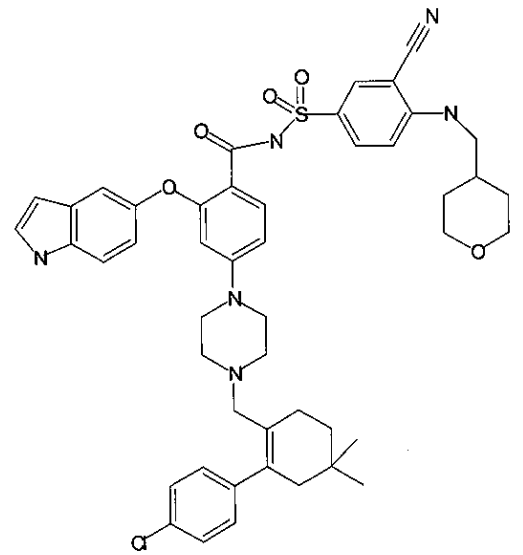
3-Ciano-4-fluorobenzenossulfonamida (500 mg), (tetrahidropiran-4-il)metilamina (288 mg), e N,N-diisopropiletilamina (1,3 mL) foram aquecidas a 80°C em tetrahidrofurano (15 mL) durante a noite. A mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com solução de $NaHCO_3$ e salmoura, e seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O produto foi triturado from acetato de etila.



EXEMPLO 366B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 366A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,30 (s, 1H), 11,08 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,79 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,28 (m, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,20 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

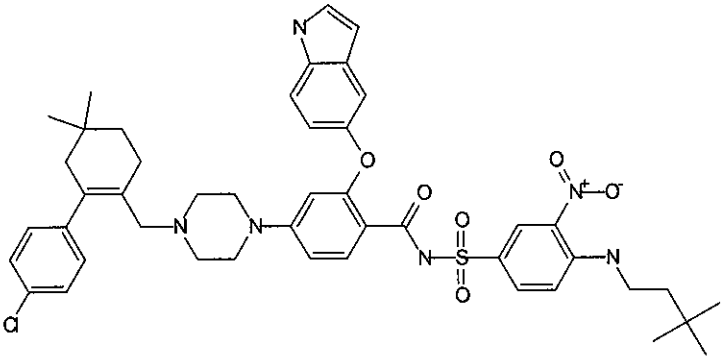


EXEMPLO 367

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 366A por

EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,89 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,14 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,21 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

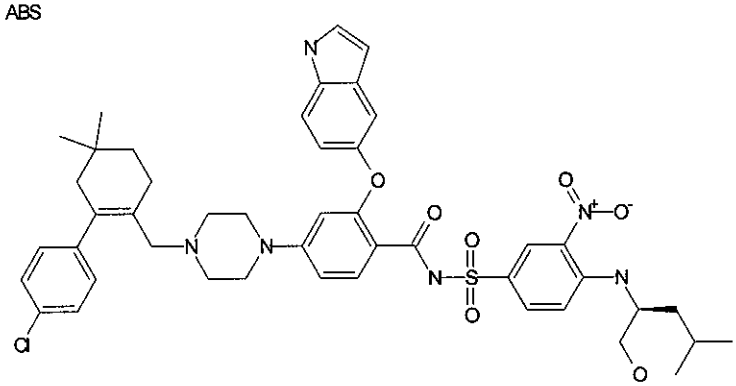


EXEMPLO 368

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3,3-dimetilbutil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 3,3-dimetilbutilamina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A.

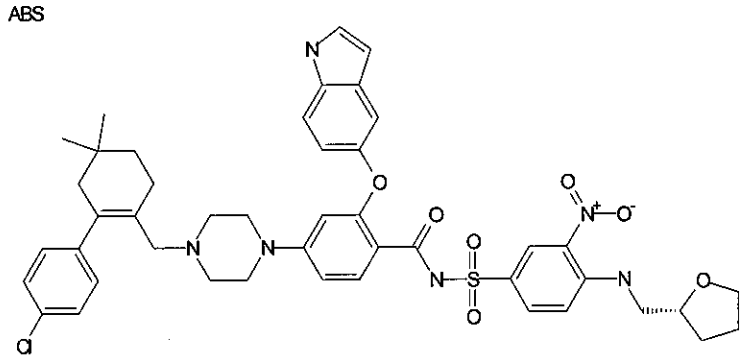
ABS



EXEMPLO 369

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

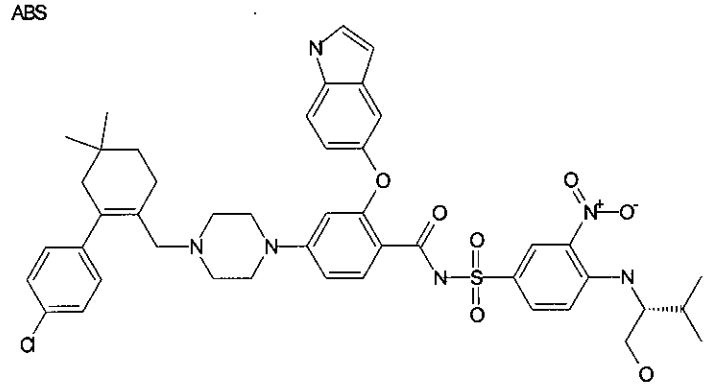
O composto do título foi preparado através da substituição de L-leucinol por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A.



EXEMPLO 370

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

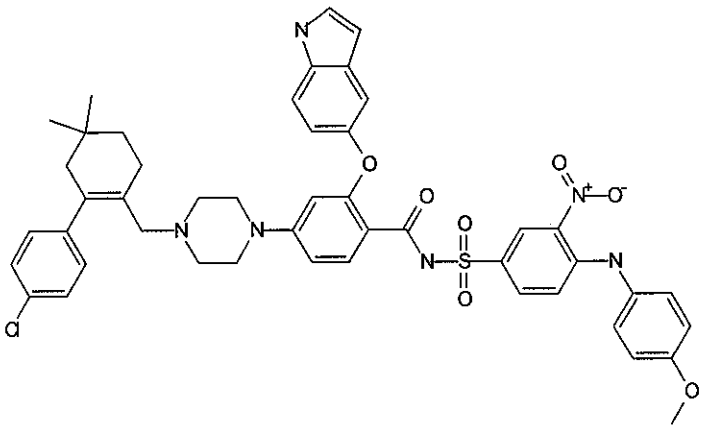
O composto do título foi preparado através da substituição de (R)-(-)-tetrahidrofurfurilamina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A.



EXEMPLO 371

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

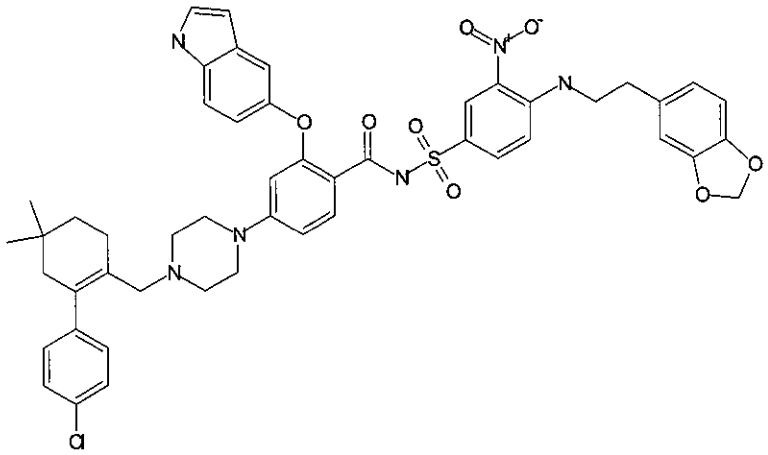
O composto do título foi preparado através da substituição de D-valinol por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A.



EXEMPLO 372

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metoxifenil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

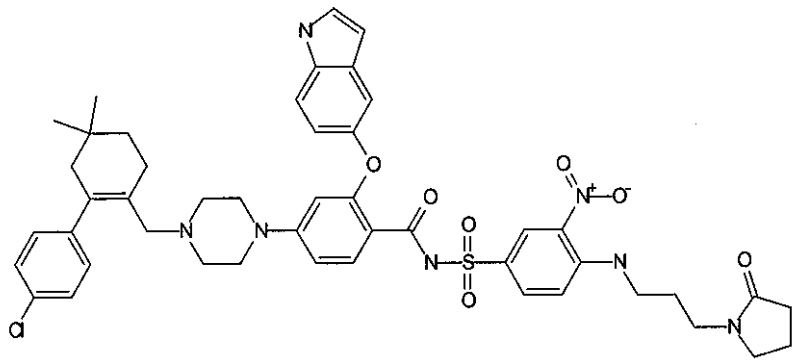
O composto do título foi preparado através da substituição de 4-anisidina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A.



EXEMPLO 373

N-[(4-{[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

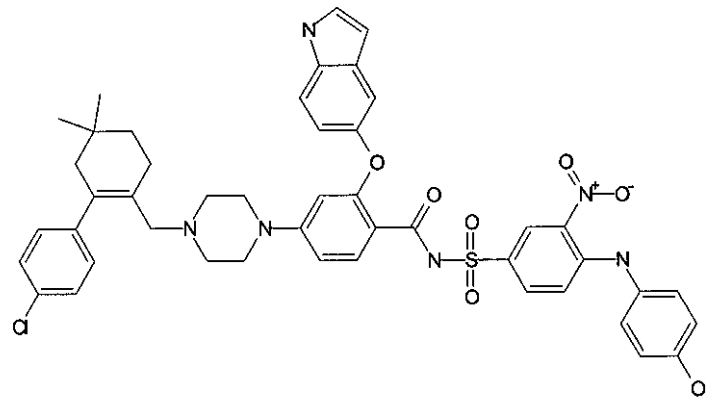
O composto do título foi preparado através da substituição de 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etilamina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A.



EXEMPLO 374

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

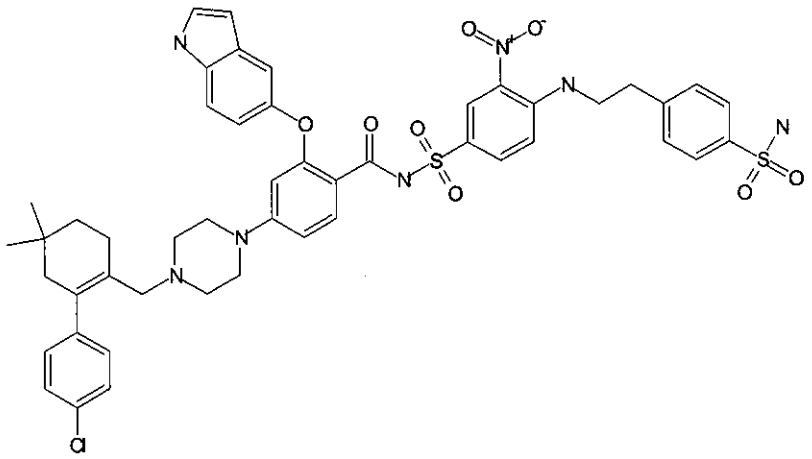
O composto do título foi preparado através da substituição de 1-(3-amino-propil)-pirrolidin-2-ona por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A.



EXEMPLO 375

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-hidroxifenil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

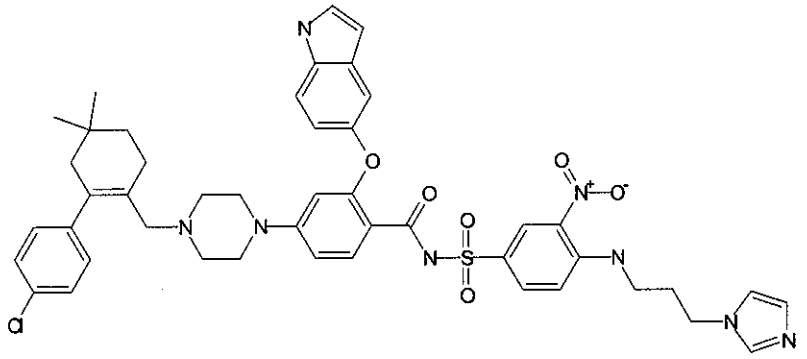
O composto do título foi preparado através da substituição de 4-aminofenol por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A.



EXEMPLO 376

N-{[4-({2-[4-(aminossulfonil)fenil]etil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 4-(2-aminoetil)benzenossulfonamida por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A.

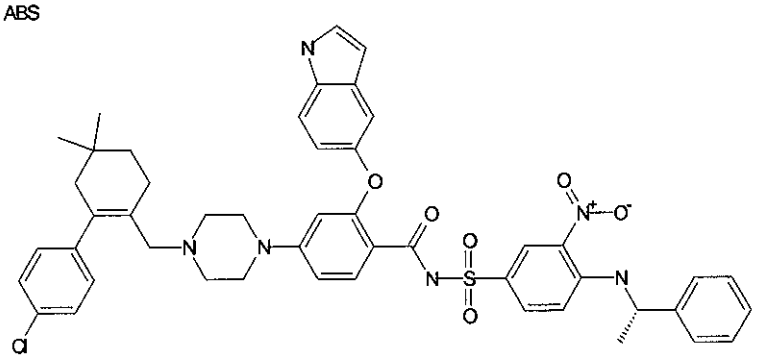


EXEMPLO 377

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 1-(3-aminopropil)imidazol por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A.

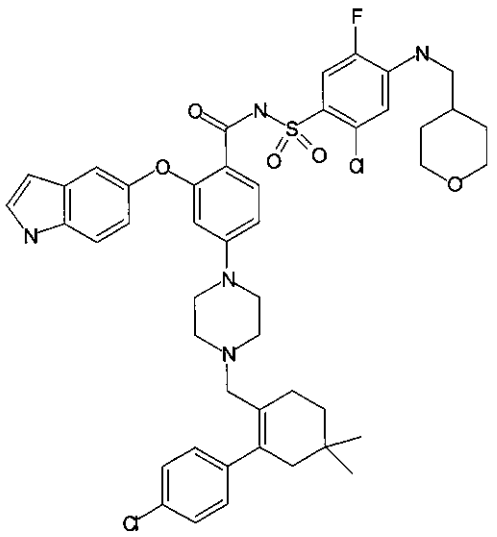
ABS



EXEMPLO 378

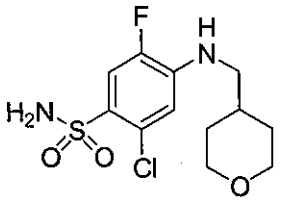
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[(1S)-1-feniletil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de (S)-(-)-1-feniletilamina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A.



EXEMPLO 379

N-({2-cloro-5-flúor-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

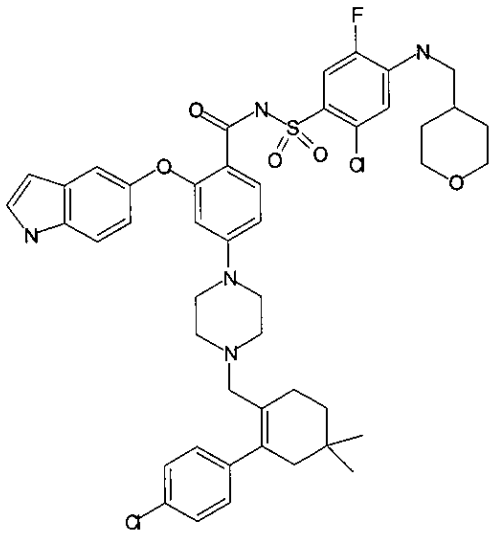


EXEMPLO 379A

2-cloro-5-flúor-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)benzenossulfonamida

2-Cloro-4,5-difluorobenzenossulfonamida (0,683 g), (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (0,346 g), N,N-diisopropiletilamina (0,681 ml) e dioxano (10 ml) foram aqueci-

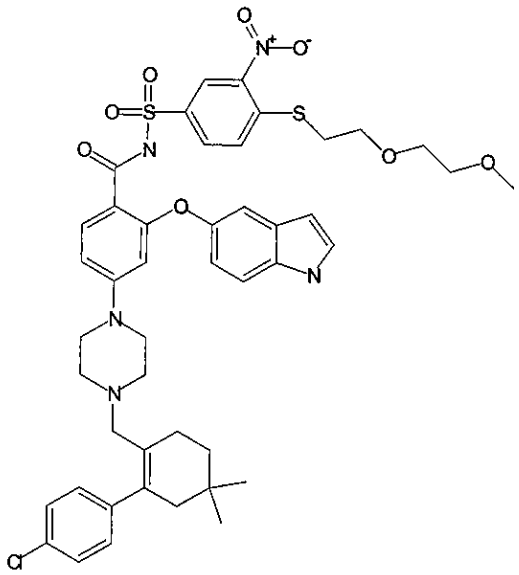
dos a 65°C por 2,5 dias. (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (0,346 g) e N,N-diisopropiletilamina adicional (0,681 ml) foram adicionadas e aquecimento foi continuado a 70°C por 1,5 dia. A mistura de reação foi concentrada e coluna cromatografada em sílica-gel com 0-3% de metanol em diclorometano como eluente. O sólido obtido foi triturado com diclorometano para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 379B

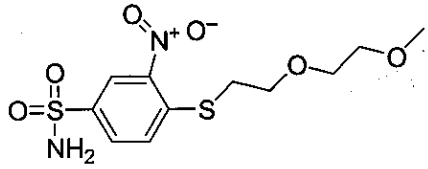
N-({2-cloro-5-flúor-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 379A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ ppm 11,23 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,82 (dd, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,03 (m, 6H), 2,72 (m, 2H), 2,14 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,91 (s, 6H).



EXEMPLO 380

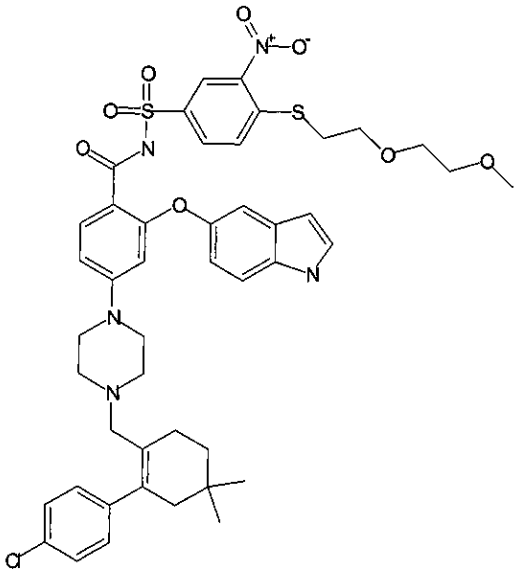
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-{[2-(2-metoxietóxi)etil]tio}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 380A

4-(2-(2-metoxietóxi)etiltio)-3-nitrobenzenossulfonamida

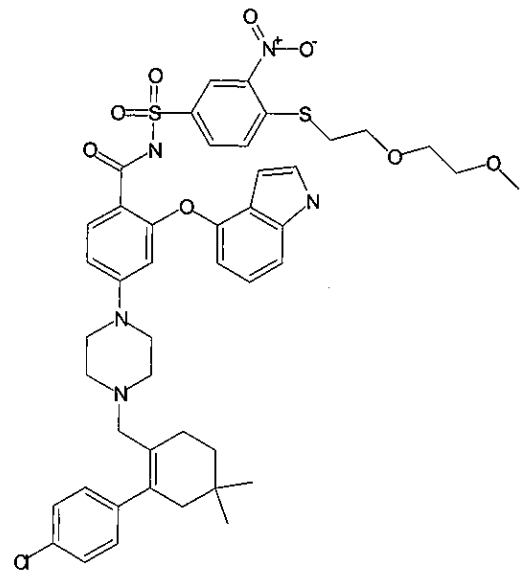
Em um frasco de fundo redondo de 100 mL foi adicionado hidreto de sódio (0,6 g) em tetrahidrofurano (10 ml) para fornecer uma suspensão. 2-(2-Metoxietóxi)etanotiol (1 g) foi lentamente adicionado. Após a mistura agitada por 30 minutos, 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida (1,616 g) em 10 ml de tetrahidrofurano foi lentamente adicionado. Após a mistura agitada durante a noite, água foi lentamente adicionada, e acetato de etila (20 ml x 3) foi usado para extrair o produto. As camadas orgânicas combinadas foram secas sob Na_2SO_4. Após a mistura ser filtrada e concentrada, o produto bruto foi adicionado a uma coluna de sílica-gel e purificado eluindo com 0-10% de metanol em diclorometano.



EXEMPLO 380B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-{[2-(2-metoxietóxi)etil]tio}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 380A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,05 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,21 (m, 5H), 2,95 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

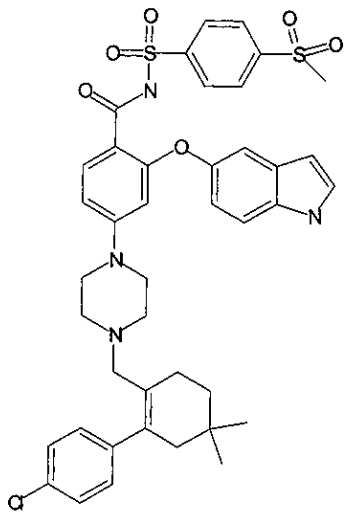


EXEMPLO 381

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(4-{[2-(2-metoxietóxi)etil]tio}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 380A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz,

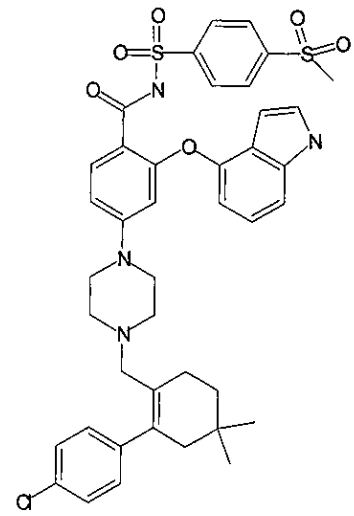
dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,87 (t, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,22 (m, 3H), 3,68 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,22 (m, 5H), 2,94 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 382

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{[4-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}benzamida

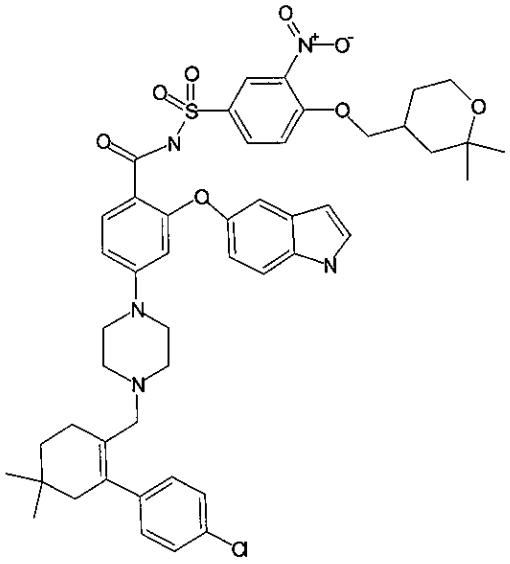
O composto do título foi preparado através da substituição de 4-(metilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,05 (m, 4H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 383

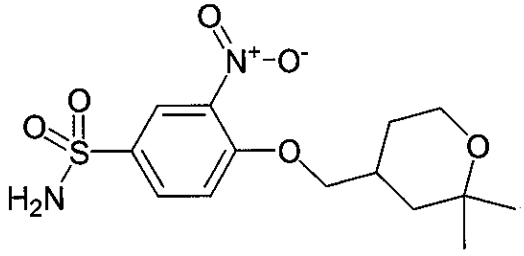
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{[4-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 4-(metilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 7,96 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,30 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,08 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,26 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



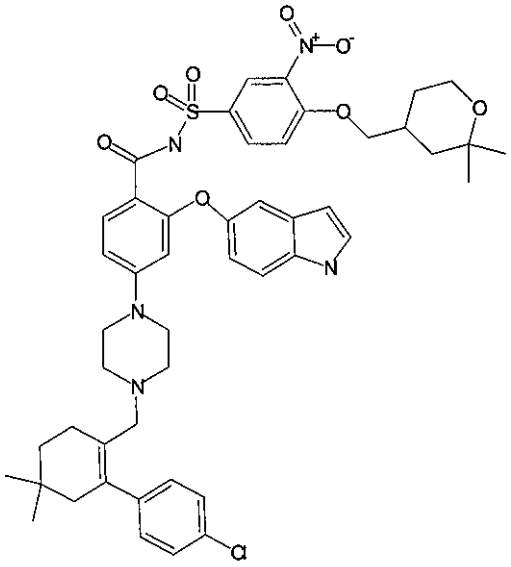
EXEMPLO 384

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 384A

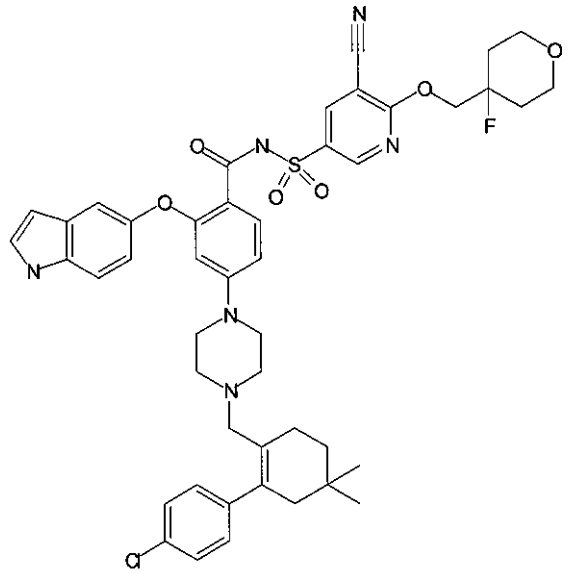
O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 297A através da substituição de (1,4-dioxan-2-il)metanol por (2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metanol.



EXEMPLO 384B

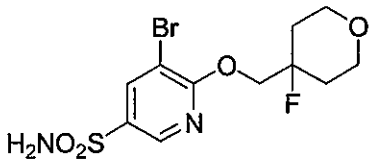
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado como descrito no EXEMPLO 175F através da substituição de EXEMPLO 175E e EXEMPLO 1F por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 384A, respectivamente. ^{1}H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,31 - 7,43 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,98 - 4,07 (m, 2H), 3,54 - 3,67 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,09 - 2,31 (m, 7H), 1,95 (s, 2H), 1,56 - 1,68 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,08 - 1,27 (m, 8H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 385

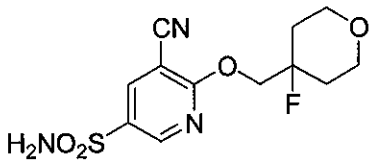
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 385A

5-bromo-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

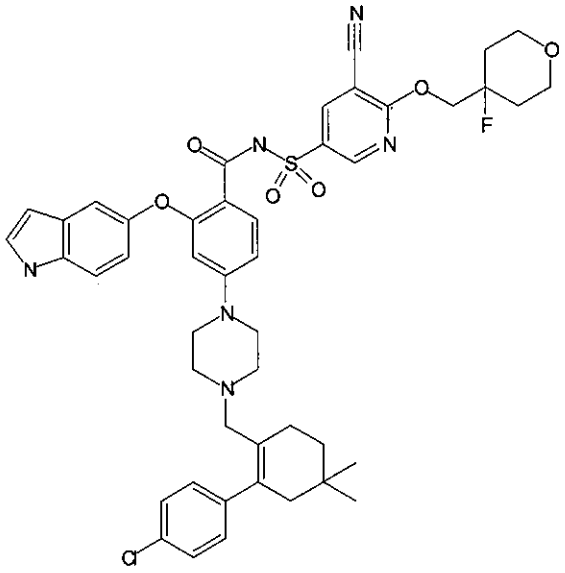
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 306C por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 385B

5-ciano-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

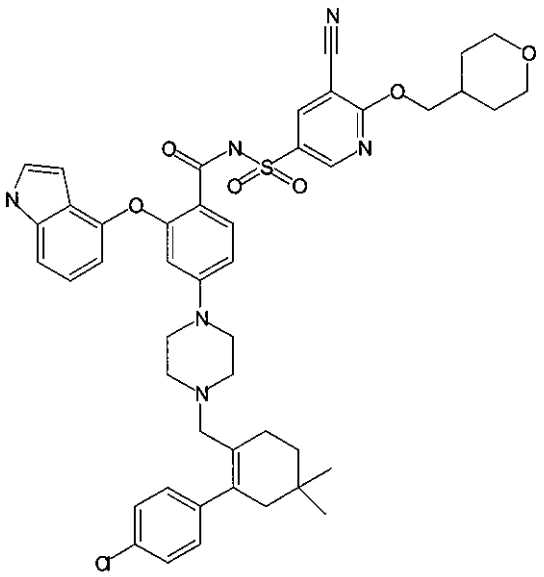
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 385A por EXEMPLO 329B no EXEMPLO 333A.



EXEMPLO 385C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

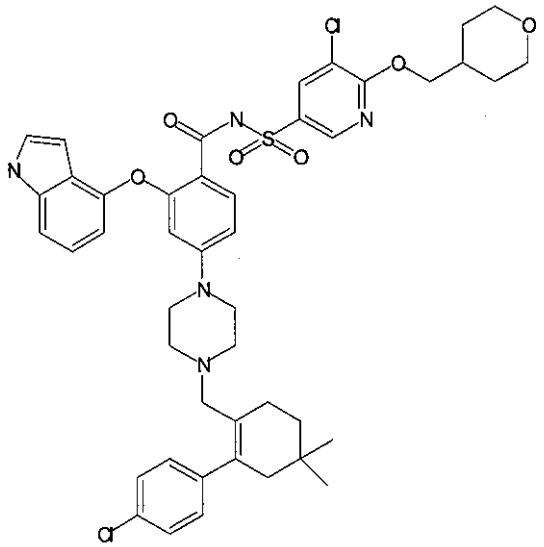
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 385B por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34-7,38 (m, 4H), 7,04-7,06 (m, 3H), 6,79 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,76-3,79 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,07 (br s, 4H), 2,12-2,17(m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,80-1,84 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 386

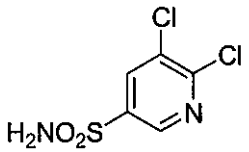
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 335A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,12 (br s, 4H), 2,96 (br s, 2H), 2,40 (br s, 4H), 2,16 (br m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,65 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 387

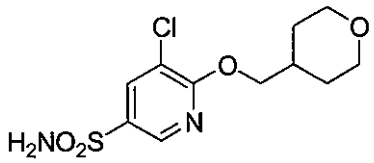
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 387A

5,6-dicloropiridina-3-sulfonamida

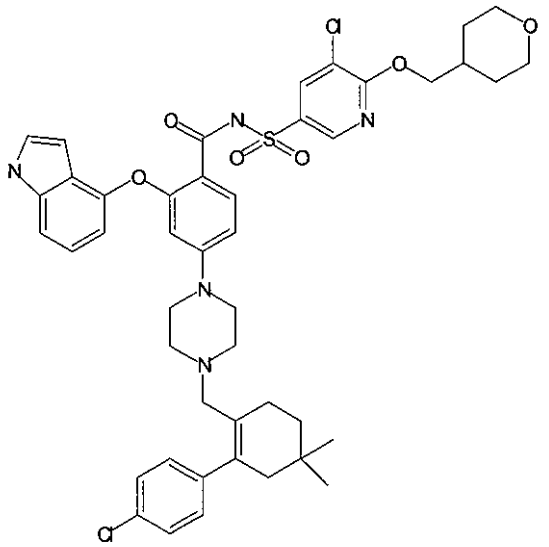
O composto do título foi preparado através da substituição de cloreto de 5,6-dicloropiridina-3-sulfonila por cloreto de 5-bromo-6-cloropiridina-3-sulfonila no EXEMPLO 329A.



EXEMPLO 387B

5-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

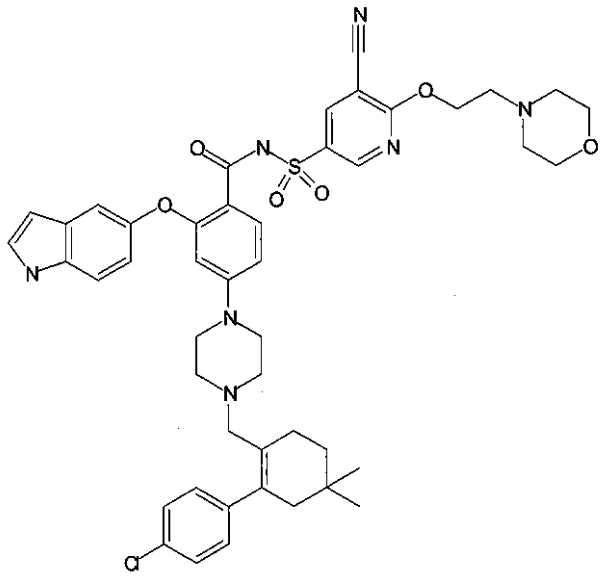
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 387A por EXEMPLO 329A no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 387C

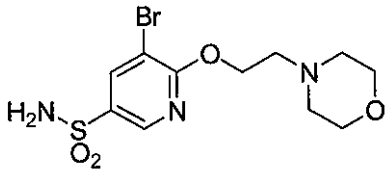
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 387B por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,09 (br s, 4H), 2,85 (br s, 2H), 2,30 (br s, 4H), 2,15 (br m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,65 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 388

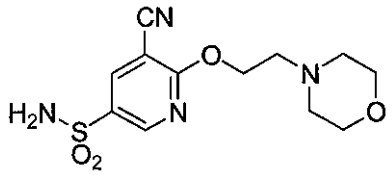
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 388A

5-bromo-6-(2-morfolinoetóxi)piridina-3-sulfonamida

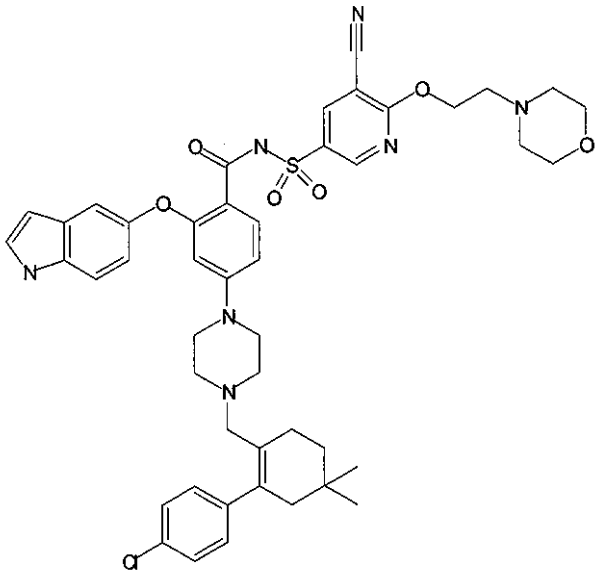
O composto do título foi preparado através da substituição de 2-morfolinoetanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 388B

5-ciano-6-(2-morfolinoetóxi)piridina-3-sulfonamida

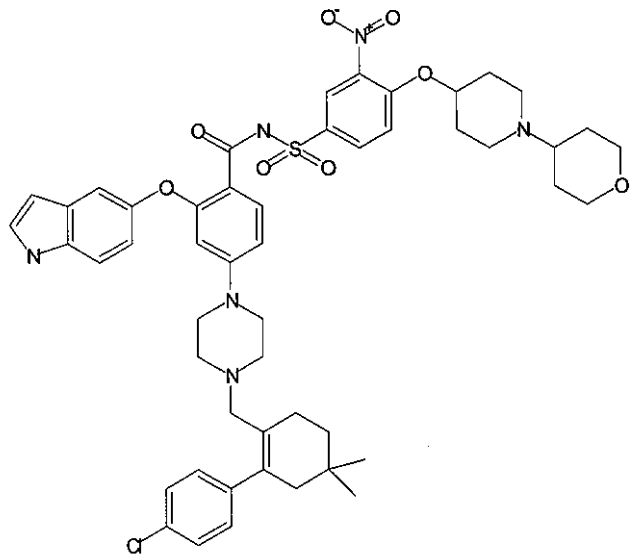
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 388A por EXEMPLO 329B no EXEMPLO 335A.



EXEMPLO 388C

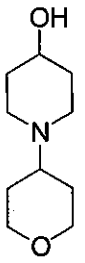
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 388B por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,34-7,36 (m, 4H), 7,04-7,06 (m, 3H), 6,78 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,61 (t, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,05 (br s, 4H), 2,89 (br s, 4H), 2,65 (br s, 4H), 2,32-2 (br s, 2H), 2,15 (br s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 389

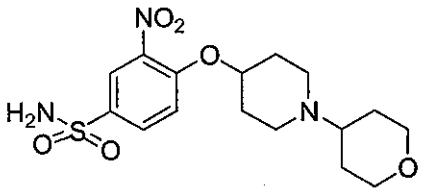
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)óxi]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 389A

1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ol

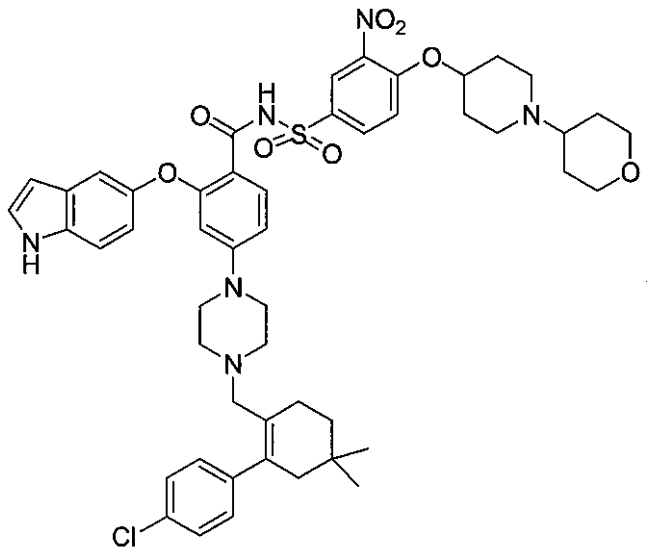
Piperidin-4-ol (7,8 g) e diidro-2H-piran-4(3H)-ona (5,0 g) foram dissolvidos em isopropóxido de titânio(IV) (30 mL) e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Metanol (40 mL) foi adicionado e a reação foi resfriada a 0°. $NaBH_4$ (3,8 g) foi adicionado em diversas porções durante uma hora. Após duas horas 1*N* de NaOH aquoso foi adicionado, seguido por adição de acetato de etila. Após filtração através de celite, as camadas foram separadas, a camada aquosa foi extraída com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram secas sob Na_2SO_4. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna usando CH_2Cl_2 com 5-10% de 7*N* NH_3 em metanol.



EXEMPLO 389B

3-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)benzenossulfonamida

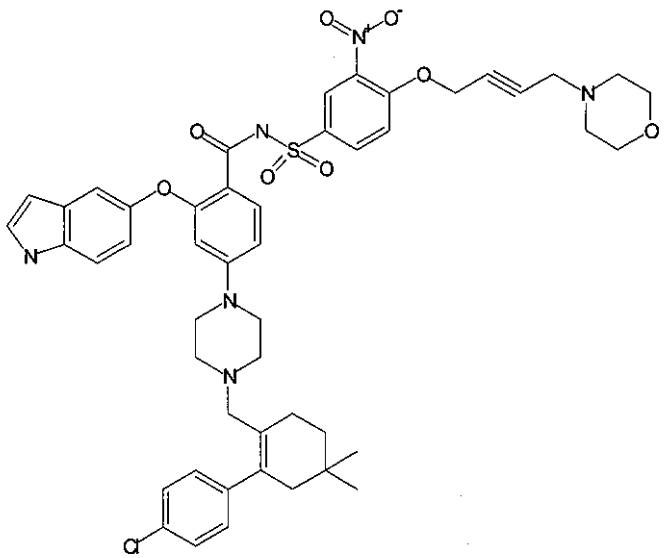
EXEMPLO 389A (370 mg) foi dissolvido em tetrahidrofurano (10 mL), e 95% de NaH (200 mg) foram adicionados. Após agitar por 10 minutos, 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida (420 mg) foi adicionada e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi purificada por cromatografia em coluna usando CH_2Cl_2 com 6-10% de 7*N* NH_3 em metanol, seguido por transformação em pasta fluida em dietil éter e filtração do produto sólido.



EXEMPLO 389C

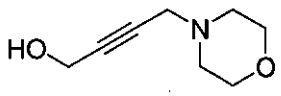
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)oxi]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 26C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 389B por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G, exceto 5-7% de metanol em CH_2Cl_2 foram usados para a cromatografia. ^1H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,07 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,04 (m, 3H), 6,77 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,93 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,98 (br m, 7H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,04 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 390

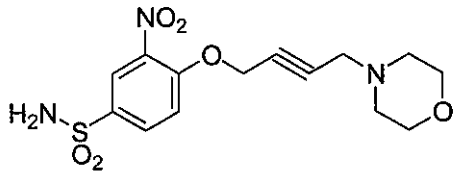
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)oxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 390A

4-morfolinobut-2-in-1-ol

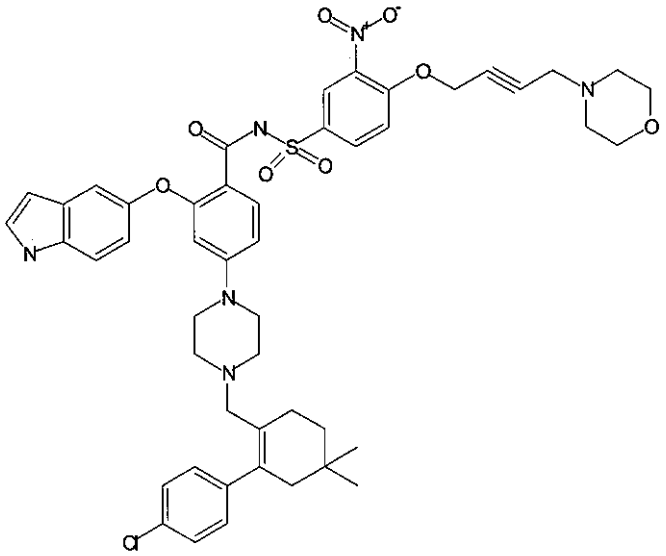
A uma mistura de morfolina (4,36 g) em tolueno (15 mL) foi adicionado 4-clorobut-2-in-1-ol (2,09 g) em tolueno (5 mL). A mistura foi agitada a 85 °C por três horas. Após resfriamento, o sólido foi filtrado. O filtrado foi submetido à destilação a vácuo para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 390B

4-(4-morfolinobut-2-iniloxi)-3-nitrobenzenossulfonamida

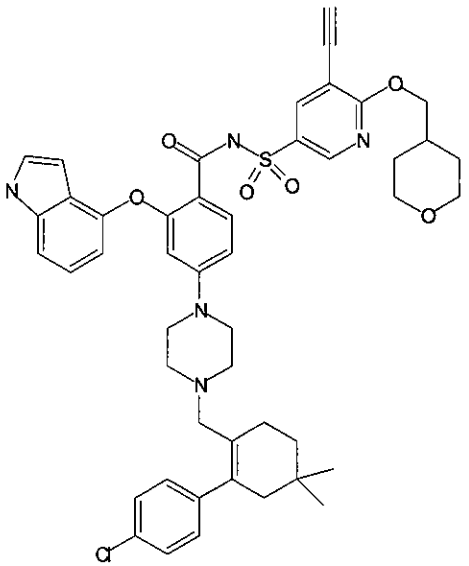
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 390A por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 279A.



EXEMPLO 390C

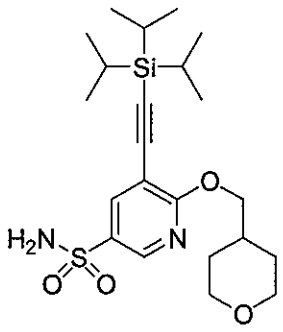
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)oxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 390B por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,39-7,42 (m, 4H), 7,34 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,52-3,54 (m, 4H), 3,04 (br s, 4H), 2,78 (br s, 2H), 2,37-2,39 (m, 4H), 2,12-2,20 (br s, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 391

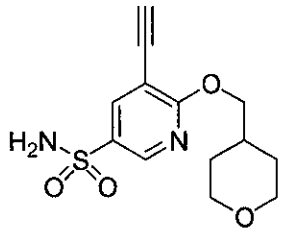
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-etinil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 391A

6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)-5-((triisopropilsilil)etinil)piridina-3-sulfonamida

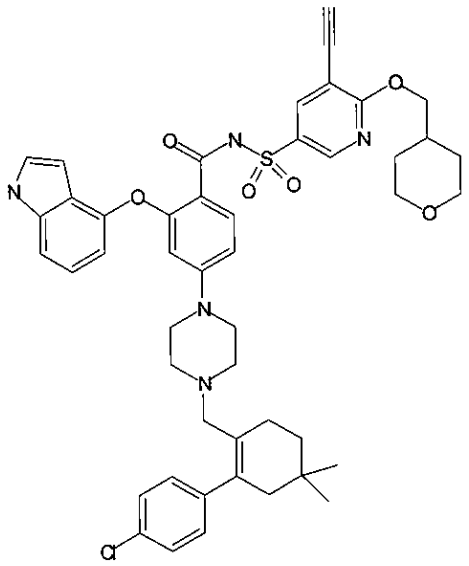
EXEMPLO 329B (0,176 g),cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,176 g), iodeto de cobre(I) (0,010 g), dimetilacetamida (2,5 ml) e trietilamina (0,105 ml) foram combinados, obtidos por *flushing* com nitrogênio e agitados por 2 minutos. (Triisopropil)acetileno (0,135 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi obtida por *flushing* com nitrogênio novamente, aquecida a 60°C durante a noite, diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, seca ($MgSO_4$), filtrada, concentrada e cromatografada em sílica-gel com 10-30% de acetato de etila em hexanos como o eluente para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 391B

5-etinil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

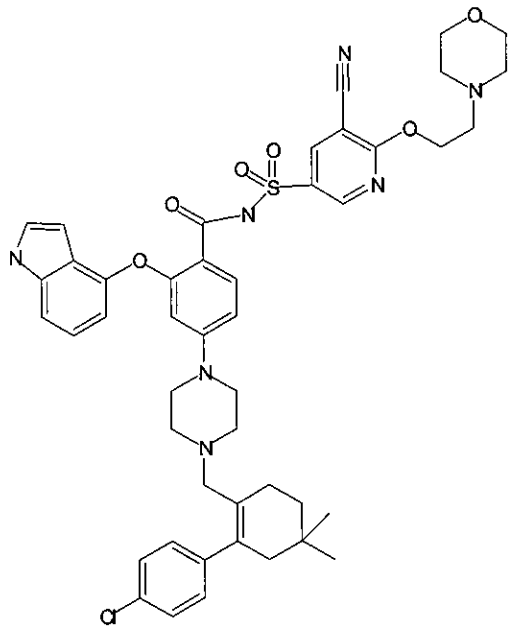
EXEMPLO 391A (0,205 g) em tetrahidrofurano (3 ml) em temperatura ambiente foi tratado com fluoreto de tetrabutil amônio (1 M em tetrahidrofurano) (0,906 ml) e agitado em temperatura ambiente por 4 horas. Fluoreto de tetrabutil amônio adicional (1 M em tetrahidrofurano) (1,8 mL) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 40°C por 45 minutos. Fluoreto de tetrabutil amônio sólido (0,253 g) foi adicionado e aquecimento continuou por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada e, em seguida, cromatografada em sílica-gel usando 0-2% de metanol em diclorometano como o eluente para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 391C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-etinil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

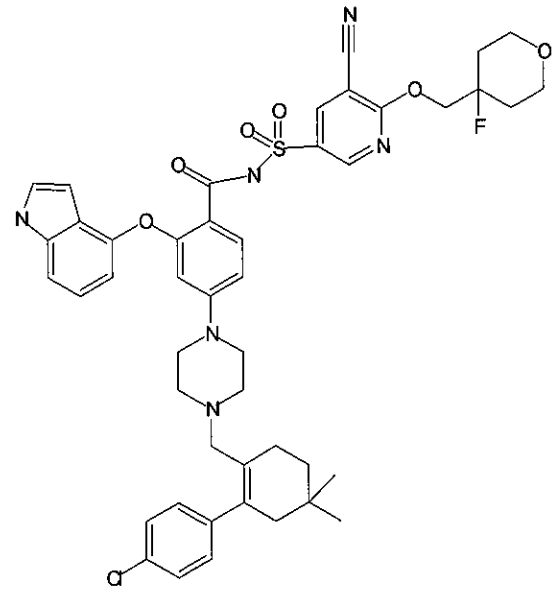
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 391B por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ ppm 11,23 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,27 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 2,20 (m, 6H), 2,04 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,65 (dd, 2H), 1,35 (m, 5H), 0,92 (m, 6H).



EXEMPLO 392

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 388B por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,26 (m, 3H), 4,59 (t, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,87 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,24 (m, 6H), 1,98 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

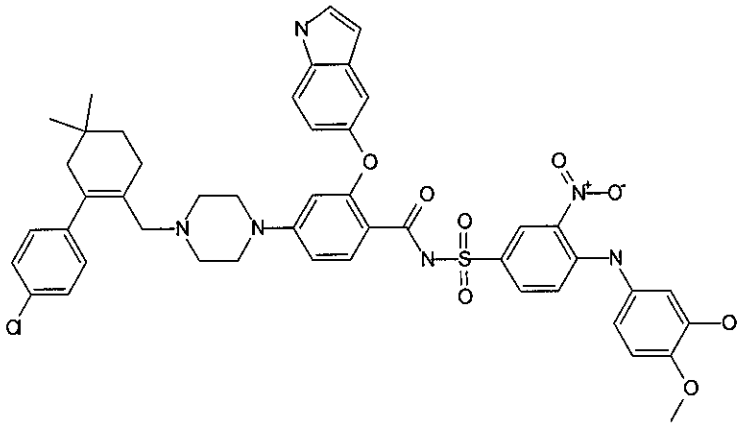


EXEMPLO 393

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-

[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

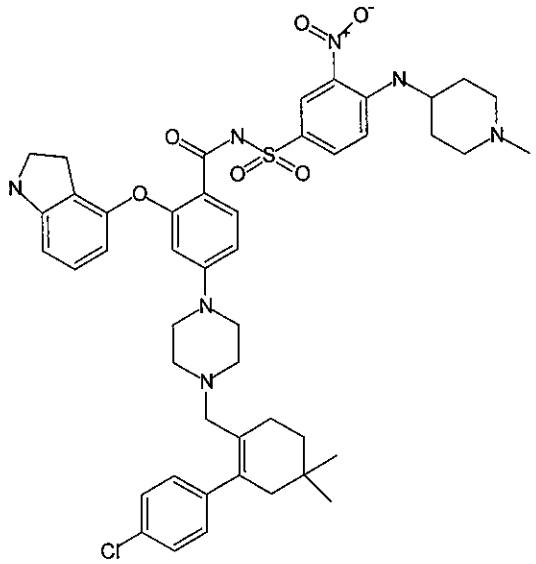
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 385B por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,27 (m, 3H), 4,60 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 394

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-hidróxi-4-metoxifenil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

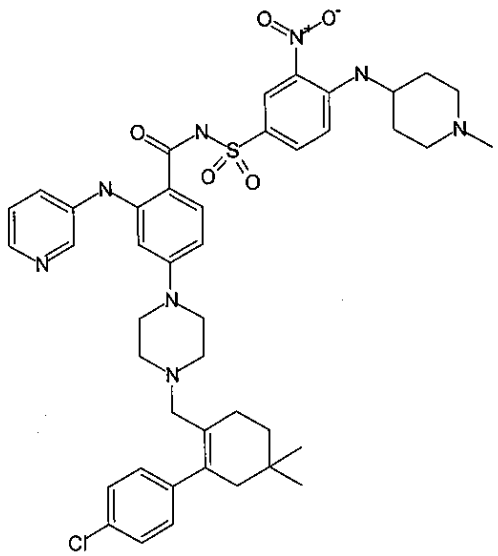
O composto do título foi preparado através da substituição de 5-amino-2-metoxifenol por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 187A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A.



EXEMPLO 395

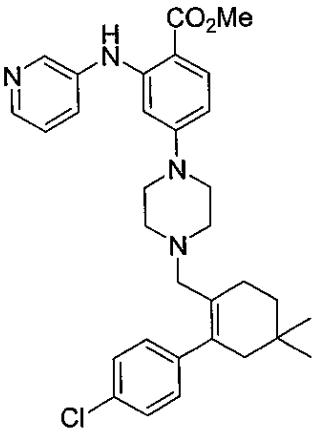
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(2,3-diidro-1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EXEMPLO 103 (676 mg) e $NaCNBH_3$ (49 mg) foram combinados em ácido acético (10 mL) e agitados em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída com água e extraída com 95/5 de CH_2Cl_2/metanol. A camada orgânica foi concentrada e o material bruto foi purificado por HPLC preparativa usando uma coluna C18, 250 x 50 mm, 10µ, e eluindo com um gradiente de 20-100% de CH_3CN versus 0,1% de ácido trifluoroacético em água, fornecendo o composto do título como um sal de bistrifluoroacetato. ^1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,57 (br s, 1H), 9,70, 9,50 (ambos v br s, total 2H), 8,57 (d, 1H), 8,20 (br d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,00, 3,70 (ambos v br m, total 8H),3,55 (v br m, 3H), 3,42 (t, 2H), 3,37 (v br m, 1H), 3,10 (br m, 2H), 2,80 (m, 6H), 2,20 (br m, 4H), 2,03 (s, 2H), 1,82 (br m, 2H), 1,46 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).



EXEMPLO 396

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(piridin-3-ilamino)benzamida

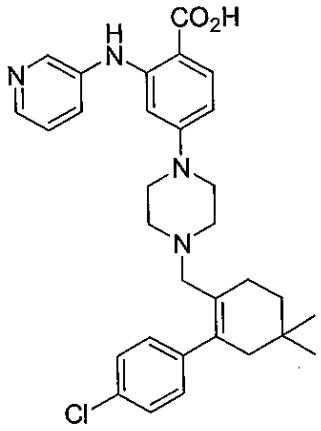


EXEMPLO 396A

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(piridin-3-

ilamino)benzoato de metila

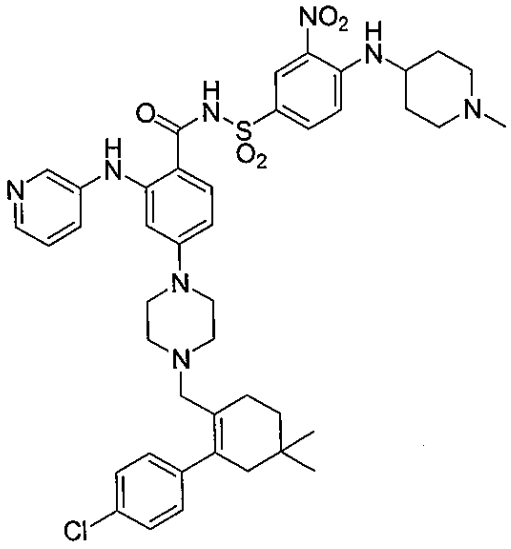
Uma solução de EXEMPLO 18E (500 mg), carbonato de césio (429 mg), acetato de paládio (II) (21 mg), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (58,5 mg) e tolueno (6,4 mL) foi desgaseificada com N_2. A mistura foi agitada a 115°C por 5 minutos. Após resfriamento em temperatura ambiente, piridin-3-amina (106 mg) foi adicionada e a mistura de reação foi novamente desgaseificada com N_2 e foi agitada a 115°C por 45 minutos. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com acetato de etila e foi lavada com H_2O, salmoura, seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel, eluindo com CH_2Cl_2/1% de metanol para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 396B

Ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(piridin-3-ilamino)benzóico, 2 Ácido clorídrico

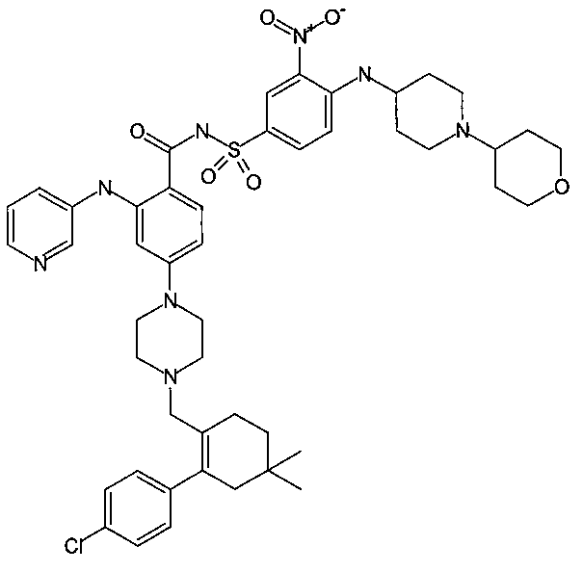
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 396A por EXEMPLO 224C no EXEMPLO 224D.



EXEMPLO 396C

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-2-(piridin-3-ilamino)benzamida

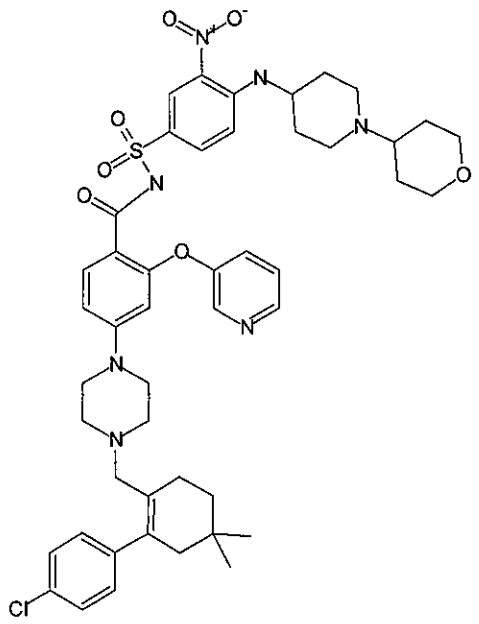
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 396B por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 21A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,32 - 11,40 (br s, 1H), 9,21 - 9,39 (br s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,98 - 8,07 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,52 - 7,58 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 3,81 - 3,96 (br s, 2H), 3,02 - 3,12 (br s, 6H), 2,67 - 2,80 (m, 5H), 2,07 - 2,32 (m, 8H), 1,98 (s, 3H), 1,70 - 1,85 (br s, 1H), 1,41 (t, 3H), 0,95 (s, 6H).



EXEMPLO 397

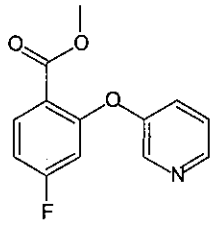
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)-2-(piridin-3-ilamino)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 396B por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 173C por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 9,10 - 9,33 (br s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,00 - 8,07 (m, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,53 - 7,59 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,36 (m, 1H), 4,28 - 4,75 (br s, 1H), 3,90 - 4,09 (m, 8H), 3,51 - 3,61 (m, 2H), 3,35 (m, 8H), 3,01 - 3,18 (br s, 4H), 2,15 - 2,26 (m, 1H), 1,88 - 2,09 (m, 5H), 1,56 - 1,86 (m, 4H), 1,44 (t, 2H), 0,96 (s, 6 H).



EXEMPLO 398

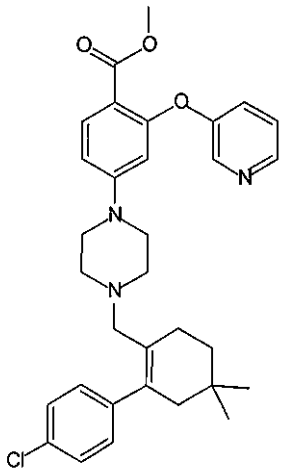
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)-2-(piridin-3-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 398A

Metil éster de ácido 4-flúor-2-(piridin-3-ilóxi)-benzóico

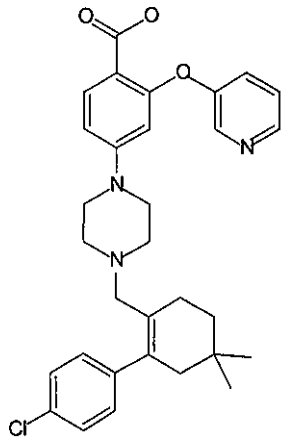
O composto do título foi preparado através da substituição de 2,4-difluorobenzoato de metila por 2,4-difluorobenzoto de etila e 3-hidroxipiridina por 5-hidroxiindazol no EXEMPLO 20A.



EXEMPLO 398B

Metil éster de ácido 4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(piridin-3-ilóxi)-benzóico

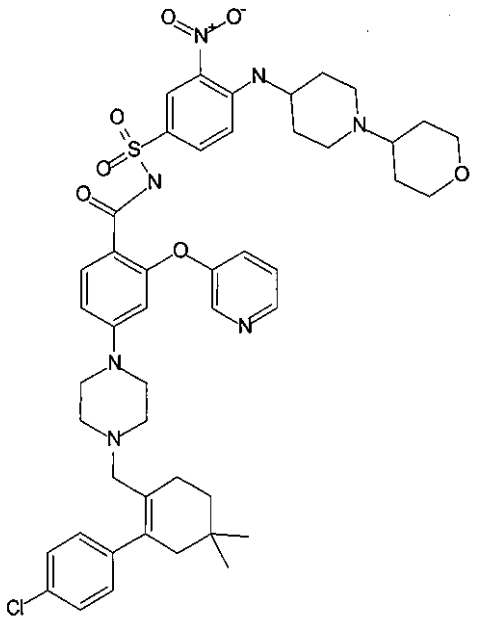
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 398A por EXEMPLO 20A no EXEMPLO 20D.



EXEMPLO 398C

Ácido 4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(piridin-3-ilóxi)-benzóico

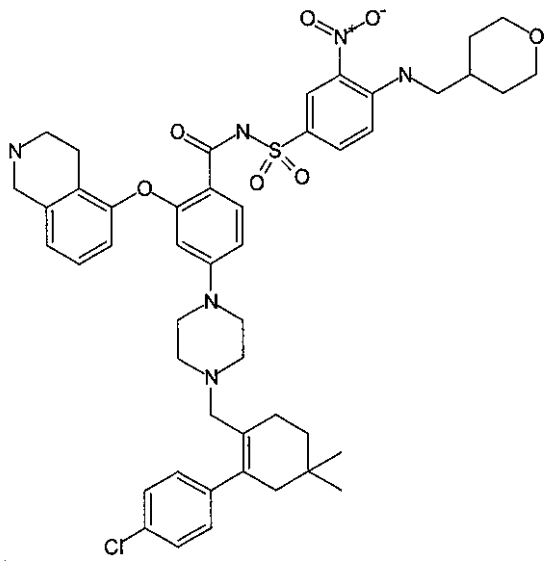
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 398B por EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.



EXEMPLO 398D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(piridin-3-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida

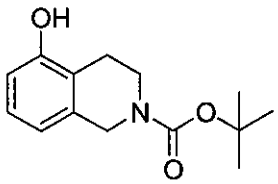
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 398C por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 173C por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 8,36 (d, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,08 (t, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 7,00 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 3,99-3,93 (m, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,13 (m, 6H), 2,78 (br s, 2H), 2,30-2,05 (m, 10H), 1,98 (br s, 2H), 1,92-1,67 (m, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 399

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-

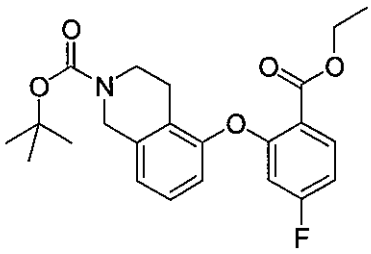
ilóxi)benzamida



EXEMPLO 399A

5-hidróxi-3,4-diidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de tert-butila

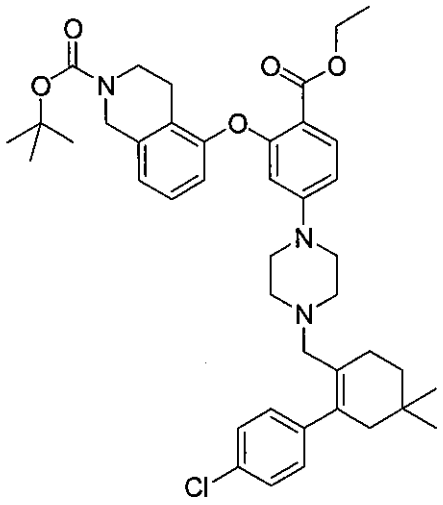
Uma mistura de ácido clorídrico de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ol (1,0 g), dicarbonato de di-tert-butila (1,27 g) e 1,0 N de NaOH (14,5 mL) em dioxano (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi dividida entre água e acetato de etila. A camada aquosa foi neutralizada com 5% de HCl. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas ($MgSO_4$), filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 399B

5-(2-(etoxicarbonil)-5-fluorofenóxi)-3,4-diidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de tert-butila

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 399A por 5-hidroxiindazol no EXEMPLO 20A.

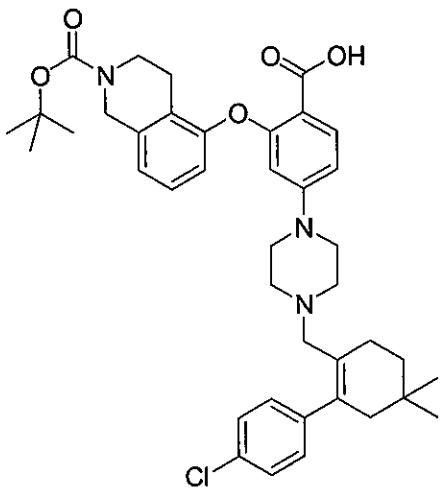


EXEMPLO 399C

5-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(etoxicarbonil)fenóxi)-3,4-diidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de tert-butila

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 399B por

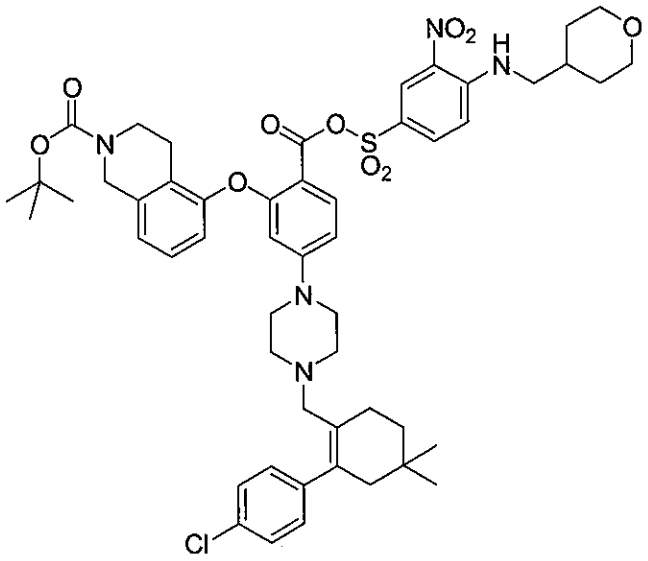
EXEMPLO 20A no EXEMPLO 20D.



EXEMPLO 399D

Ácido 2-(2-(tert-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzóico

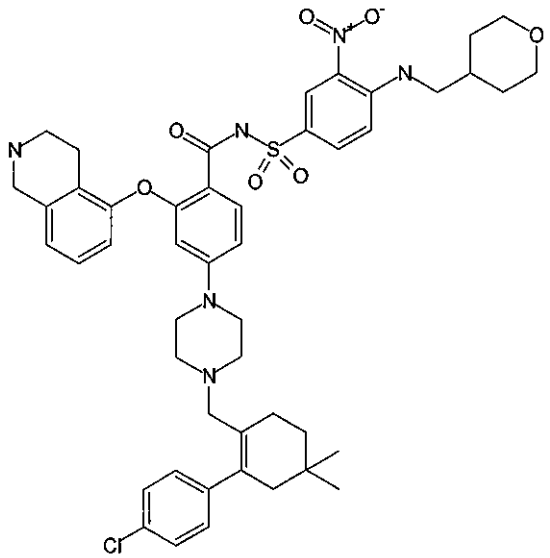
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 399C por EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.



EXEMPLO 399E

2-(2-(tert-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzóico anidrido 3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)benzenossulfônico

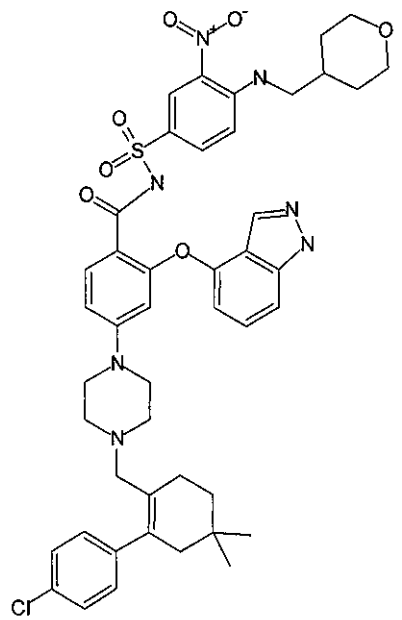
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 399D por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177.



EXEMPLO 399F

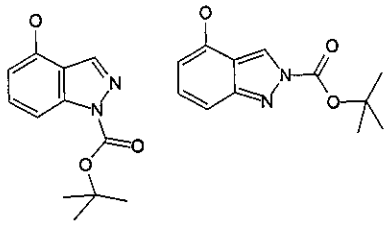
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilóxi)benzamida

Uma mistura do EXEMPLO 399E (0,058 g) e ácido trifluoroacético (1 mL) em diclorometano (10 mL) foi agitada por 2 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi tomado em acetato de etila. O mesmo foi em seguida lavado com $NaHCO_3$ saturado, salmoura, seco sob $MgSO_4$, filtrado, e concentrado para fornecer o composto do título. ^1H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 8,36 (t, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H) 6,93-6,97 (m, 2H), 6,73 (d 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,33(d, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,05-3,09 (m, 6H), 2,77 (s, 2H), 2,17-2,24 (m, 6H), 1,98-1,99 (m, 2H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 400

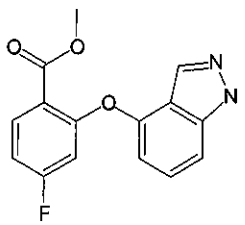
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 400A

tert-butil éster de ácido 4-Hidróxi-indazol-1-carboxílico e tert-butil éster de ácido 4-hidróxi-indazol-2-carboxílico

4-Hidroxiindazol (3,94 g) foi adicionado ao tetrahidrofurano (250 mL) e resfriado a 0°C usando um banho de gelo. Hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 1,23 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 0°C por cinco minutos. A mistura foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada por um adicional de 20 minutos. A mistura foi novamente resfriada a 0°C usando um banho de gelo, e tert-butildimetilclorossilano (4,65 g) foi adicionado. A mistura foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada por 16 horas. O volume do solvente foi reduzido sob vácuo, o vácuo do resíduo filtrado sob uma almofada de sílica-gel e lavado com acetato de etila, e o solvente foi removido sob vácuo. Ao resíduo foram adicionados acetonitrila (200 mL), dicarbonato de di-tert-butila (7,06 g), e 4-(dimetilamino)piridina (0,359 g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por três horas, e o solvente foi removido sob vácuo. Ao resíduo foram adicionados tetrahidrofurano (200 mL) e fluoreto de tetrabutilamônio (1M em tetrahidrofurano, 82 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por quatro dias, o solvente removido sob vácuo, e o resíduo tomado em acetato de etila. A mistura foi extraída com cloreto de amônio aquoso saturado, extraída com salmoura, e seca em sulfato de sódio anidro. A mistura foi filtrada a vácuo sob sílica-gel, e o solvente removido sob vácuo para fornecer uma mistura de dois produtos, que foi usada na próxima etapa sem purificação adicional.

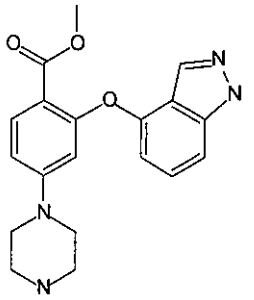


EXEMPLO 400B

Metil éster de ácido 4-flúor-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-benzóico

EXEMPLO 400A (5,56 g) foi adicionado a diglime (200 mL), e tert-butóxido de potássio (1M em tetrahidrofurano, 30,8 mL) foi adicionado. A mistura foi misturada em tempe-

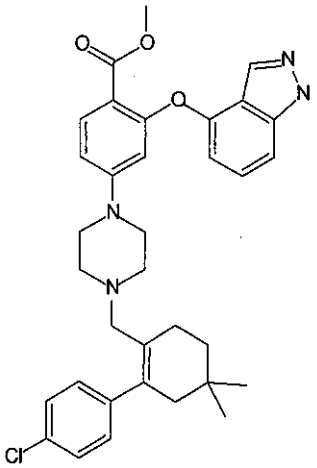
ratura ambiente por 15 minutos, 2,4-difluorobenzoato de metila foi adicionado, e a mistura foi aquecida a 115°C por 16 horas. A mistura foi resfriada, o solvente foi removido sob vácuo, o resíduo foi tomado em diclorometano (100 mL), e ácido trifluoroacético (22,6 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas, o solvente foi removido sob vácuo, o resíduo foi tomado em acetato de etila e lavado com uma mistura de bicarbonato de sódio aquoso saturado, e a camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro. O material foi purificado por cromatografia de coluna flash em sílica-gel usando 30% de acetato de etila (em hexanos) aumentando para 40% de acetato de etila (em hexanos).



EXEMPLO 400C

Metil éster de ácido 2-(1H-Indazol-4-ilóxi)-4-piperazin-1-il-benzóico

EXEMPLO 400B (2,00 g) e piperazina (2,71 g) foram adicionados ao dimetilsulfóxido (60 mL) e aquecidos a 100°C por uma hora. A mistura foi resfriada, adicionada ao diclorometano, lavada com água duas vezes, lavada com uma mistura de bicarbonato de sódio aquoso saturado, e seca em sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi removido sob vácuo.

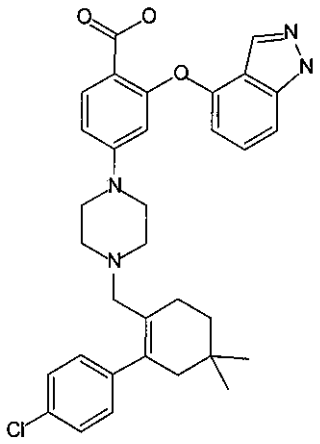


EXEMPLO 400D

Metil éster de ácido 4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-

1-il}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-benzóico

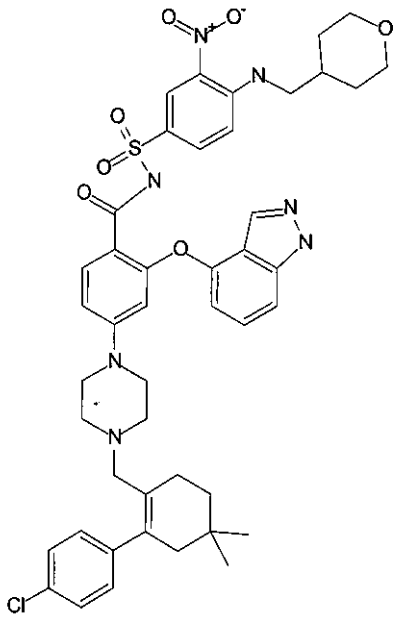
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 218A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e EXEMPLO 400C por piperazina-1-carboxilato tert-butila no EXEMPLO 1A.



EXEMPLO 400E

Ácido 4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-benzóico

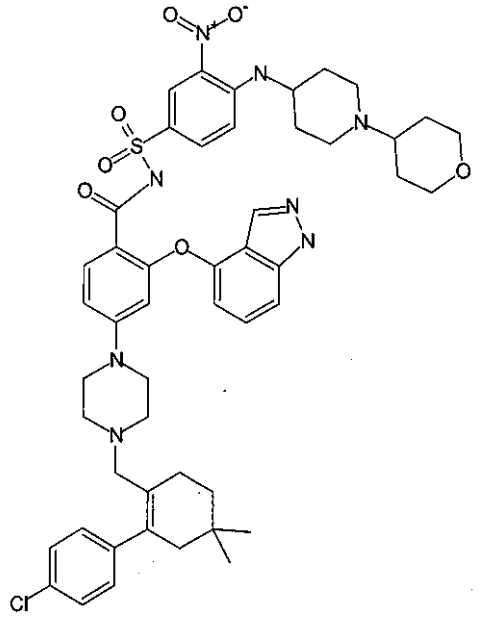
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 400D por EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.



EXEMPLO 400F

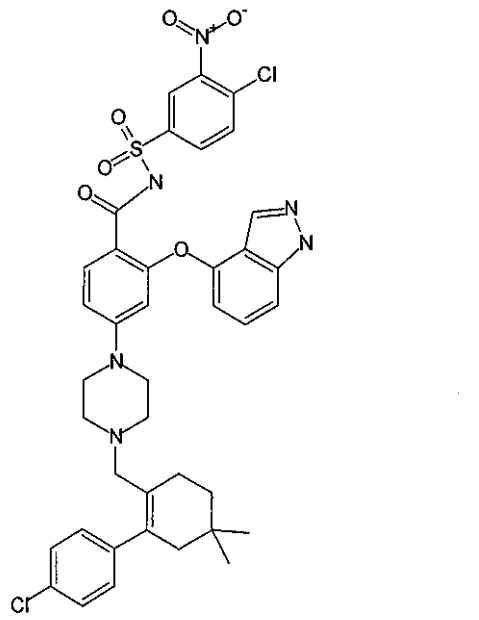
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 400E por EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,16-7,05 (m, 4H), 6,99 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,19 (dd, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,25-3,12 (m, 6H), 2,78 (m, 2H), 2,30-2,16 (m, 6H), 1,97 (br s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 1,29 (m, 3H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 401

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida

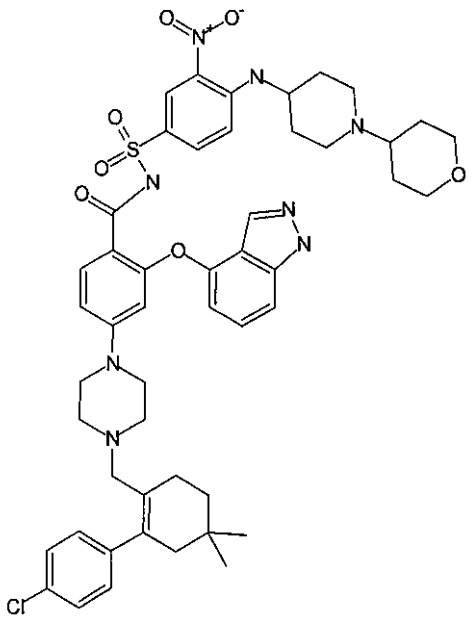


EXEMPLO 401A

N-[(4-cloro-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-

il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

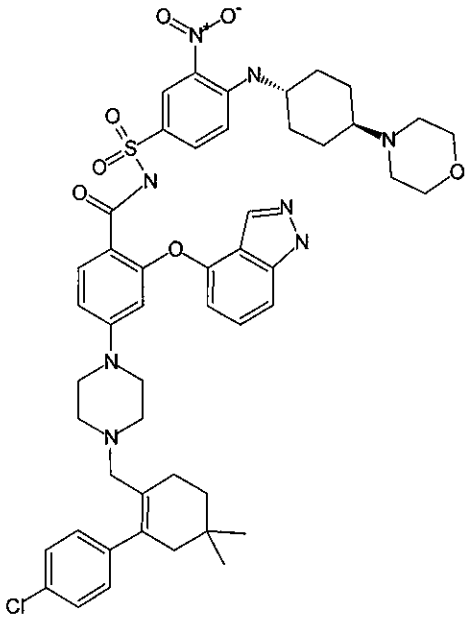
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 400E por EXEMPLO 1E e 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,04 (s, 1H), 8,17 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,11-7,01 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,10 (dd, 1H), 3,38-3,05 (m, 8H), 2,73 (br s, 2 H), 2,19 (m, 2H), 2,00 (br s, 2H), 1,44 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).



EXEMPLO 401B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida

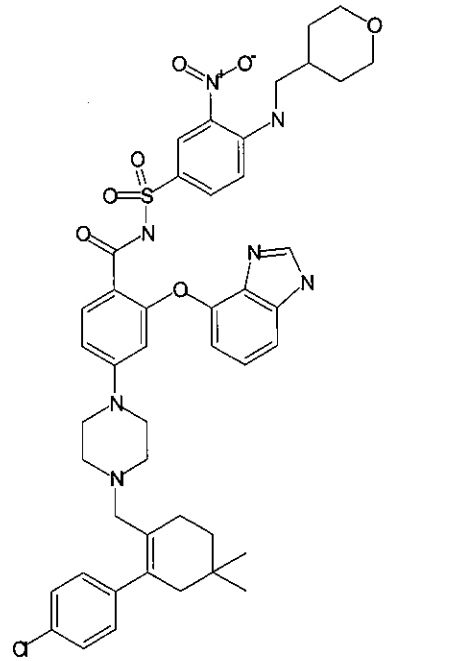
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 173B por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 401A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,05 (br s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,11-7,03 (m, 4H), 6,98 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,69-3,52 (m, 4H), 3,12 (m, 6H), 2,76 (br s, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,28-2,16 (m, 6H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,97 (br s, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 6H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 402

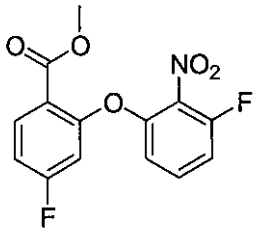
Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de trans-4-morfolin-4-il-ciclohexilamina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 401A por 4-cloro-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 189A. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,02 (br s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,10-7,03 (m, 4H), 6,97 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,17 (t, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,10 (m, 6H), 2,75 (br s, 2H), 2,28-2,14 (m, 8H), 2,06 (m, 2H), 1,97 (br s, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 403

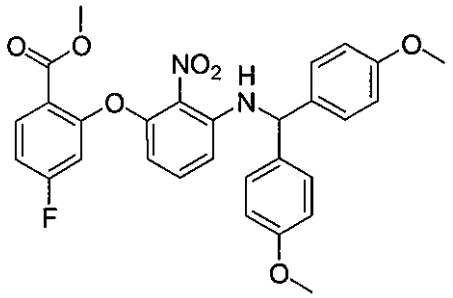
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 403A

4-flúor-2-(3-flúor-2-nitofenóxi)benzoato de metila

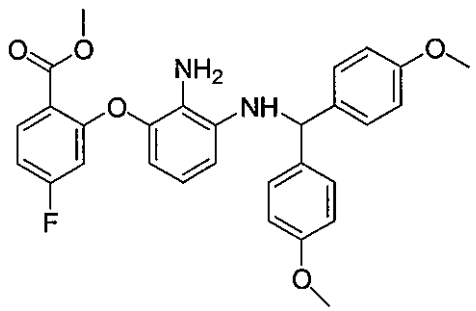
A uma solução de 4-flúor-2-hidroxibenzoato de metila (3,0 g) em tetrahidrofurano (65 mL) foi adicionado t-butóxido de potássio (1,979 g) em porções. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e uma solução de 1,3-difluoro-2-nitrobenzeno (2,338 g) em tetrahidrofurano (15 mL) foi adicionada em gotas. Após 1 hora, a reação foi aquecida em refluxo por 18 horas. A reação foi resfriada bruscamente com água (10 mL), diluída com salmoura (75 mL) e extraída com cloreto de metileno (2x 75 mL). O produto bruto foi isolado por concentração e purificado em sílica-gel, eluído com um gradiente de etapa de hexano em acetato de etila de 10, 20, 50% para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 403B

2(3-(bis(4-metoxifenil)metilamino)-2-mitrofenóxi)-4-fluorobenzoato de metila

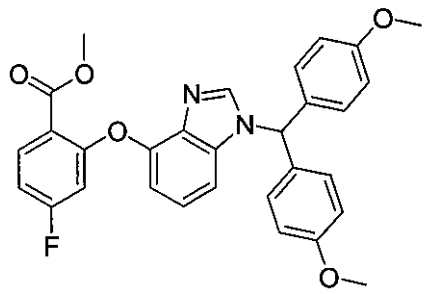
A uma solução de EXEMPLO 403A (3,82 g) e bis(4-metoxifenil)metanamina (4,51 g) em N-metil-2-pirrolidinona (65 mL) foi adicionada N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4,30 mL) e a mistura foi aquecida a 100°C por 24 horas. O produto bruto, isolado por concentração, foi purificado em sílica-gel, e foi eluído com um gradiente de etapa de hexano em acetato de etila de 10, 25, e 65% para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 403C

2-(2-amino-3-(bis(4-metoxifenil)metilamino)fenóxi)-4-fluorobenzoato de metila

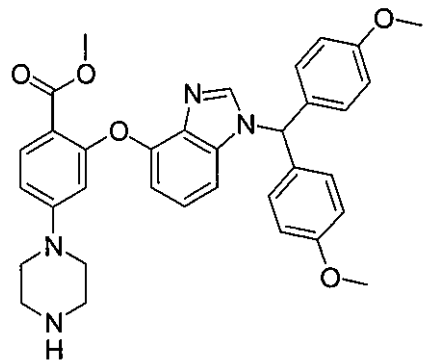
A uma solução de EXEMPLO 403B (2,76 g) em tetrahidrofurano (125 mL) em uma garrafa de pressão de aço inoxidável foi adicionado catalisador de níquel (2,76 g). A mistura foi agitada por 1 hora sob hidrogênio a 30 psi e temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de uma membrana de náilon para remover o catalisador, e concentrada para fornecer o produto.



EXEMPLO 403D

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilóxi)-4-fluorobenzoato de metila

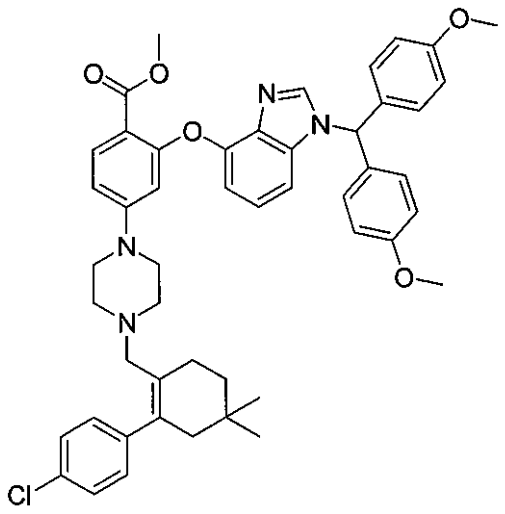
A uma solução de EXEMPLO 403C (1,25 g) em ortoformiato de trietila (30 mL) foi adicionado ácido clorídrico concentrado (0,75 mL). A mistura foi agitada por 18 horas, resfriada bruscamente por adição lenta de 50% de solução de carbonato de sódio aquoso saturado (100 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 100 mL). O produto bruto foi isolado por concentração e purificado em sílica-gel, e foi eluído com um gradiente de etapa de hexano em acetato de etila de 25, 50, e 70% para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 403E

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilóxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metila

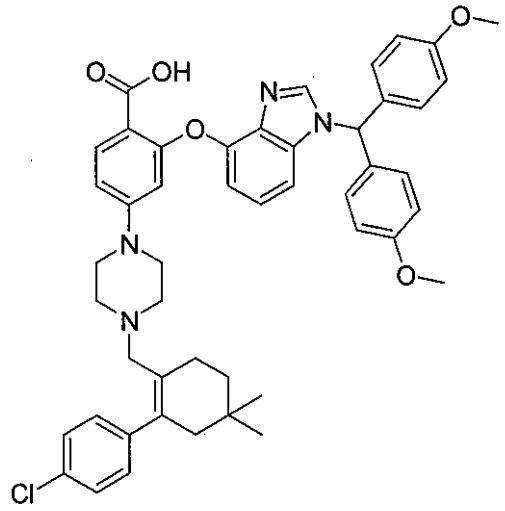
Uma solução de EXEMPLO 403D (500 mg), e piperazina (420 mg) em dimetilsulfóxido (9 mL) foi aquecida a 100°C por 3 horas. O produto bruto foi isolado por concentração e, seguindo um trabalho aquoso, foi purificado em sílica-gel, e foi eluído com um gradiente de etapa de cloreto de metileno em metanol de 5 e 10% para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 403F

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metila

A uma solução de EXEMPLO 403E (430 mg) e EXEMPLO 218A (259 mg) em diclorometano (13 mL) foi adicionado triacetoxiborohidreto de sódio (323 mg) em porções. Após agitar 42 horas, a reação foi resfriada bruscamente com solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado (80 mL) e extraída com cloreto de metileno (2 X 70 mL). O produto bruto foi isolado por concentração e purificado em sílica-gel, e foi eluído com um gradiente de etapa de cloreto de metileno em metanol de 0, 2, 10% para fornecer o composto do título.

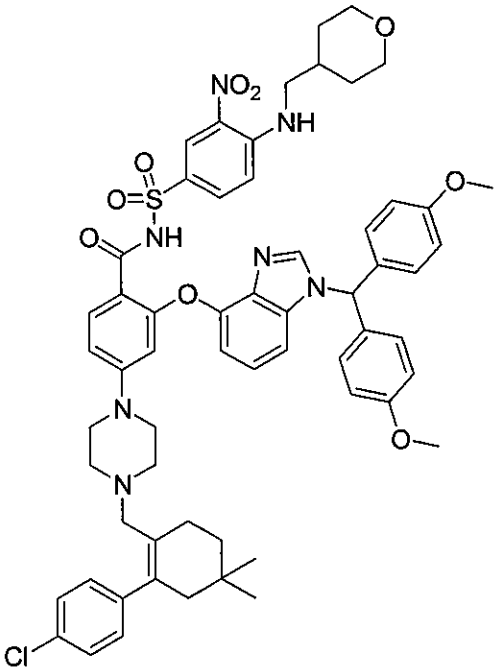


EXEMPLO 403G

Ácido 2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-

clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzóico

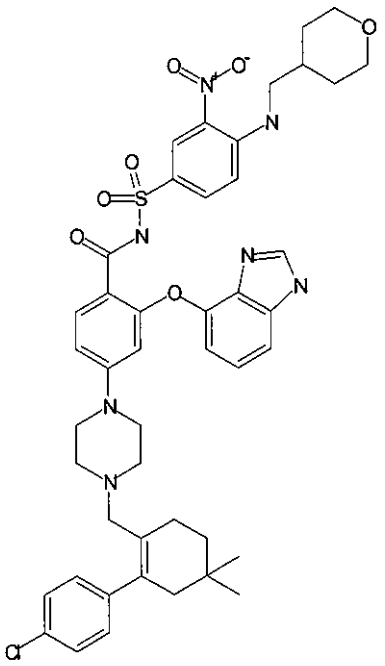
A uma solução de EXEMPLO 403F (545 mg) em uma mistura de metanol (7,50 mL) e tetrahidrofurano (7,50 mL) foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio (269 mg) em água (3,0 mL). A mistura de reação foi aquecida a 50°C por 18 horas e, em seguida, concentrada. O resíduo foi misturado com água (100 mL) e o pH foi ajustado para cerca de 7 com 1M de ácido clorídrico aquoso. A mistura foi extraída com 10% de metanol em cloreto de metileno (10 X 50 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 403H

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(3-nitro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

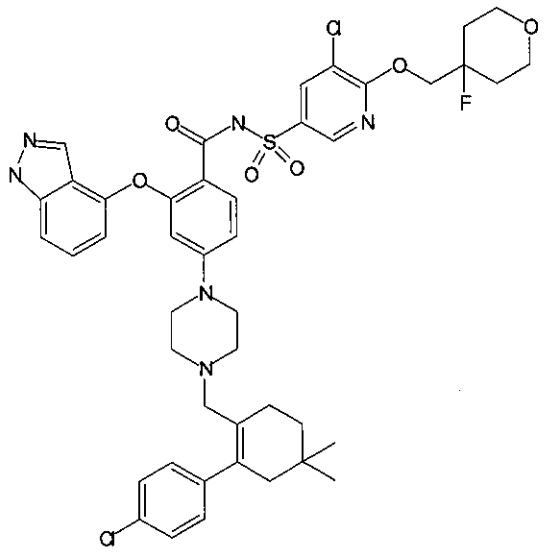
A uma solução de EXEMPLO 403G (200 mg), EXEMPLO 1F (99 mg), trietilamina (0,122 mL), N,N-dimetilpiridin-4-amina (77 mg) em uma mistura de diclorometano (8 mL) e N, N-dimetilformamida (1 mL) foi adicionado N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina ácido clorídrico (96 mg). A mistura de reação foi agitada por 18 horas e, em seguida, concentrada. O produto bruto foi purificado em sílica-gel, eluído com um gradiente de etapa de hexano em acetato de etila de 80 e 100% para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 403I

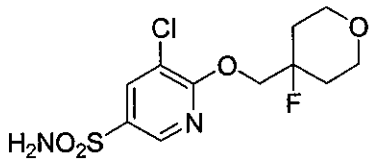
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Uma solução de EXEMPLO 403H (174 mg) e diclorometano (25 mL) foi resfriada em um banho de gelo e 2,2,2-ácido trifluoroacético (25 mL) foi lentamente adicionado em gotas. A mistura de reação foi agitada por 30 minutos sob nitrogênio e o banho de gelo foi removido. A reação foi agitada por 18 horas e, em seguida, concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de fase reversa com tampão de acetato de amônio em acetonitrila para fornecer o composto do título. ^{1}H RMN (400 MHz, piridina-d_5) δ 9,30 (d, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,72 - 6,66 (m, 2H), 5,53 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,03 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 404

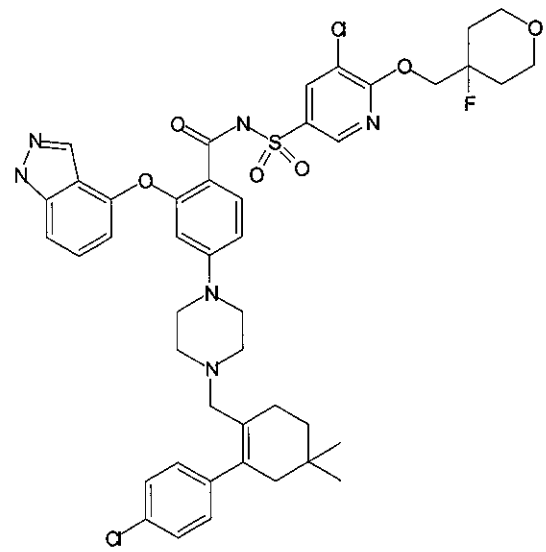
N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 404A

5-cloro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 387A por EXEMPLO 329A e EXEMPLO 306C por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 329B.

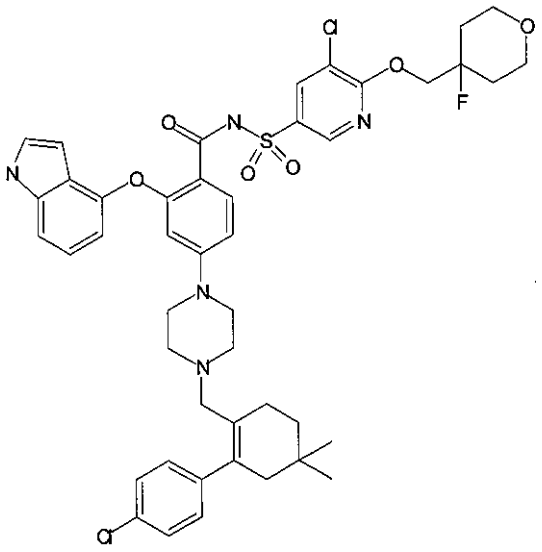


EXEMPLO 404B

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-

clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

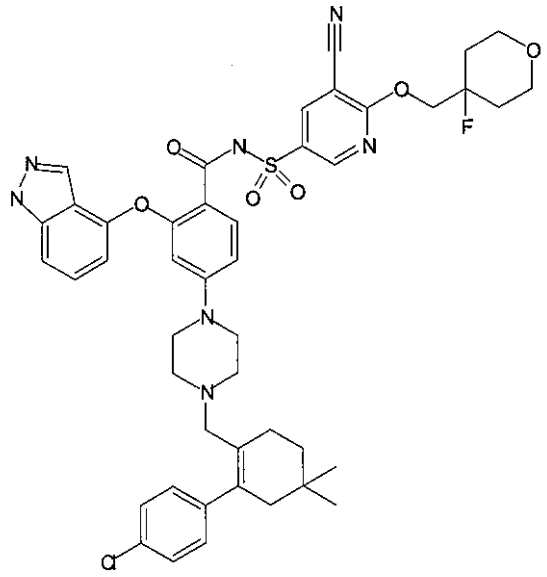
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 404A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 400E por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,03-7,10 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,76-3,81 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 3,04 (br s, 4H), 2,84 (br s, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 405

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida

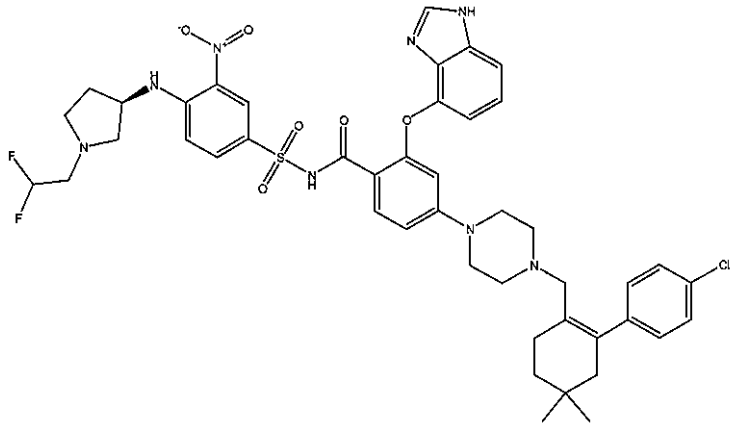
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 404A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 55B por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,73-3,79 (m, 2H), 3,55-3,61 (m, 2H), 3,08 (br s, 4H), 2,86 (br s, 2H), 2,31 (br s, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,79-1,90 (m, 4H), 1,36 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).



EXEMPLO 406

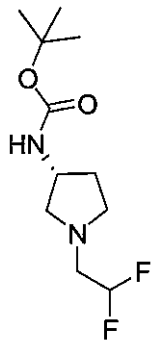
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 385B por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 400E por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,03 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,00-7,08 (m, 4H), 6,77 (dd, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,77-3,81 (m, 2H), 3,58-3,63 (m, 2H), 3,20 (br s, 4H), 2,19 (br s, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,85-1,92 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 407

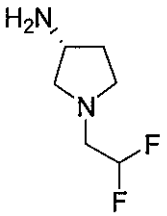
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 407A

1-(2, 2-difluoroetil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butila

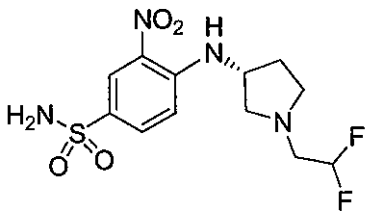
A uma solução de pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-tert-butila (500 mg), 1,1-difluoro-2-iodoetano (618 mg) em N,N-dimetilformamida (6 mL) foi adicionado N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,403 mL) e a reação agitada por 72 horas a 70°C. A mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi purificado em uma sílica-gel e foi eluído com um gradiente de etapa de cloreto de metileno em metanol de 0, 2, e 5% para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 407B

(*R*)-1-(2, 2-difluoroetil)pirrolidin-3-amina

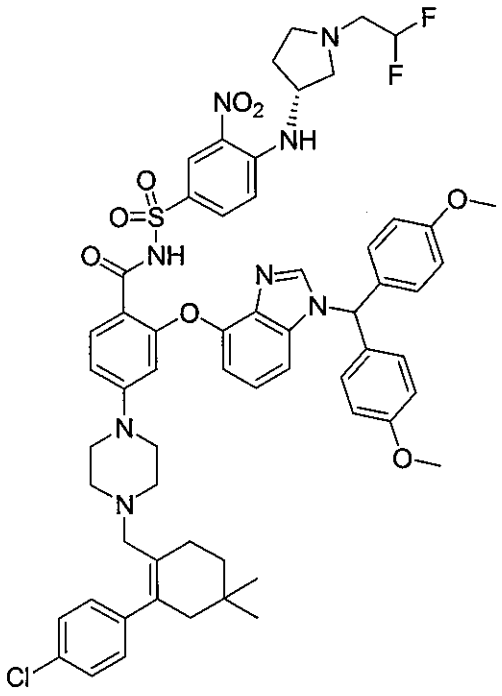
A uma solução de EXEMPLO 407A (525 mg) em uma mistura de diclorometano (3 mL) e metanol (2,0 mL) foram adicionados cloreto de hidrogênio, 4M em dioxano (5,24 mL). A reação foi agitada por 3 horas, e concentrada para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 407C

(*R*)-4-(1-(2, 2-difluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

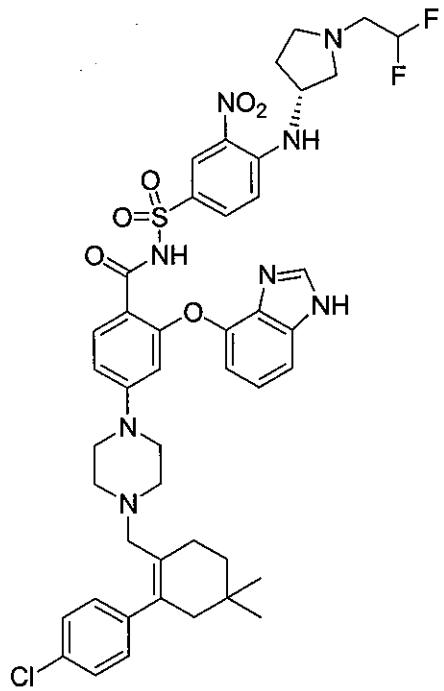
A uma solução de EXEMPLO 407B (468 mg) em tetrahidrofurano (20 mL), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,193 mL) e N,N-dimetilformamida (2 mL) foi adicionado 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida (473 mg) e a mistura de reação foi agitada por 72 horas. O produto bruto foi isolado por concentração e foi purificado em sílica-gel, e foi eluído com um gradiente de etapa de cloreto de metileno em metanol de 0,5, 2,5, e 5% para obter o composto do título.



EXEMPLO 407D

(*R*)-2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-nitrofenilsulfonil)benzamida

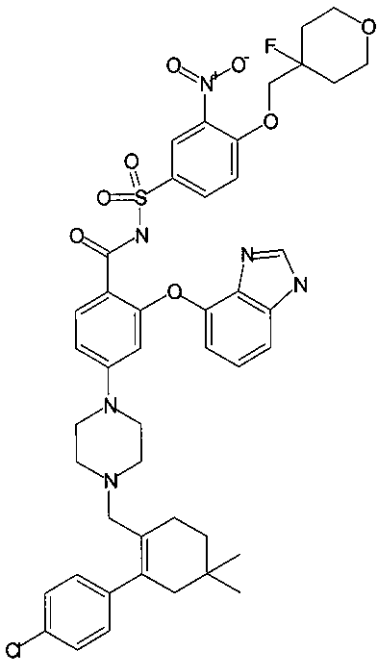
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 407C por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 403H.



EXEMPLO 407E

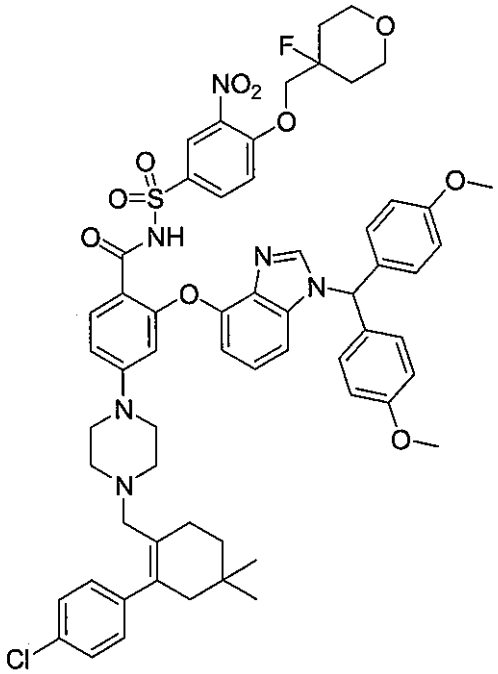
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 407D por EXEMPLO 403H no EXEMPLO 403I. ^{1}H RMN (400 MHz, piridina-d_5) δ 9,26 (d, 1H), 8,60 - 8,55 (m, 2H), 8,39 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,72 - 6,69 (m, 2H), 6,00 - 6,33 (m, 1H), 5,27 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,96 - 2,86 (m, 4H), 2,81 - 2,74 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,26 (m, 3H), 2,13 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 408

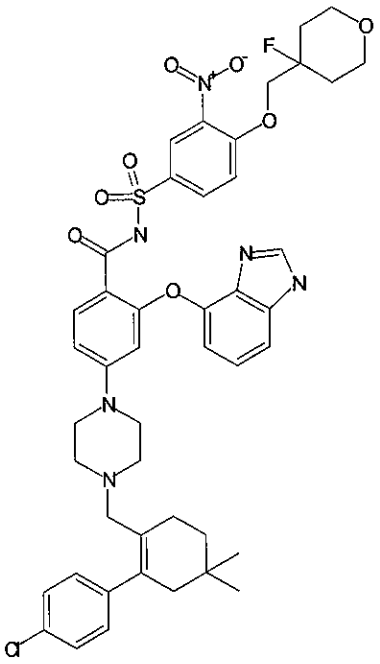
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 408A

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(4-((4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metóxi)-3-nitorofenilsulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 306D por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 403H.



EXEMPLO 408B

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 408A por EXEMPLO 403H no EXEMPLO 403I. ^{1}H RMN (400 MHz, piridina-d_5) δ 9,01 (d, 1H), 8,57 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,73 - 6,70 (m, 2H), 5,35 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 2,07 – 192 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EXEMPLO 409

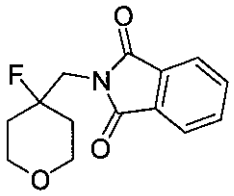
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

EXEMPLO 409A

(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanossulfonato de metila

Uma mistura do EXEMPLO 306C (1,4 g), cloreto de metanossulfonila (1,054 mL),

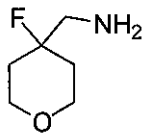
trietilamina (2,99 mL), e 4-(dimetilamino)piridina (0,051 g) em CH_2Cl_2 (20 mL) foi agitada a 0°C por 2 horas, concentrada e cromatografada em sílica-gel com 30% de acetato de etila em hexanos como eluente para fornecer o produto.



EXEMPLO 409B

2-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona

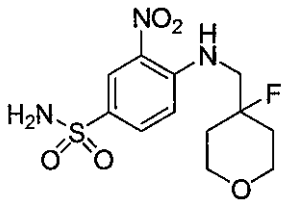
Uma mistura do EXEMPLO 409A (1,8 g) e ftalimida de potássio (2,356 g) em N,N-dimetilformamida (30 mL) foi aquecida a 150°C durante a noite, diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, seca ($MgSO_4$), filtrada, concentrada e cromatografada em sílica-gel com 30% de acetato de etila em hexanos como eluente para fornecer o produto.



EXEMPLO 409C

(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina

Uma mistura do EXEMPLO 409B (1,4 g) e hidrazina (1,548 mL) em etanol (40 mL) foi aquecida a 70°C durante a noite, resfriada em temperatura ambiente, transformada em pasta fluida com CH_2Cl_2 (200 mL) e o sólido removido por filtração. O filtrado foi concentrado e cromatografado em sílica-gel com 100:5:1 de acetato de etila/metanol/NH_4OH como eluente para fornecer o produto.



EXEMPLO 409D

4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

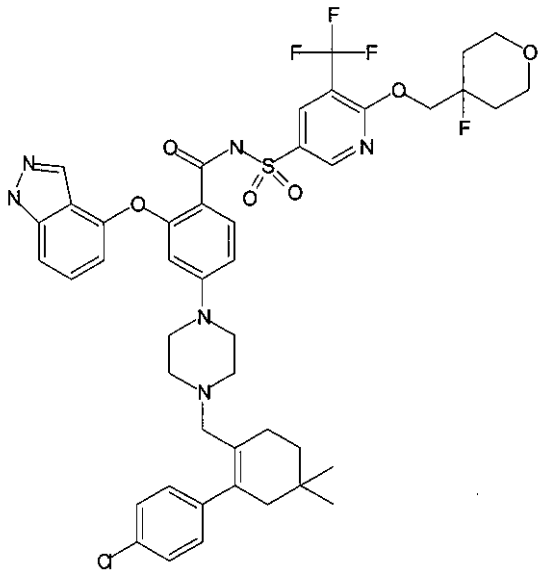
Uma mistura de 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida (0,44 g), EXEMPLO 409C (0,266 g), e trietilamina (1,11 mL) em tetrahidrofurano (10 mL) foi aquecida a 70°C durante a noite, diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, seca ($MgSO_4$), filtrada, concentrada e cromatografada em sílica-gel com 50% de acetato de etila em hexanos como eluente para fornecer o produto.

EXEMPLO 409E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-

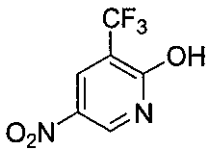
ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 409D por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 400E por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,04-7,13 (m, 5H), 6,79 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,70-3,79 (m, 4H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,15 (br s, 4H), 2,78 (br s, 2H), 2,32 (br s, 4H), 2,17 (br s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,75-1,83 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 410

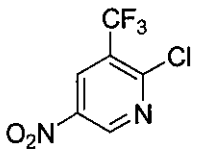
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 410A

5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol

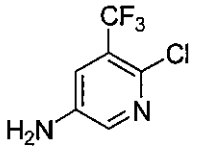
3-(Trifluorometil)piridin-2-ol (2,3 g) foi adicionado ao ácido sulfúrico concentrado (15 mL) a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C por 5 minutos. A esta solução foi adicionado ácido nítrico (fumante) (6 mL) em gotas durante 5 minutos. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, e foi aquecida a 50°C por 3 horas. Após resfriamento, a mistura de reação foi vertida em gelo (200 g), e a mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sob $MgSO_4$, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 410B

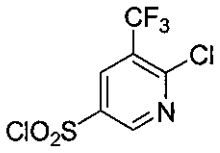
2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina

Uma mistura do EXEMPLO 410A (1,69 g), pentacloreto de fósforo (2,03 g), e tricloreto de fosforila (0,97 mL) foi aquecida a 90°C por 3 horas. Após resfriamento, a mistura de reação foi vertida em gelo, e extraída com acetato de etila três vezes. O extrato foi lavado com salmoura, seco sob $MgSO_4$, filtrado, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash em sílica-gel eluindo com 1:9 de acetato de etila\hexanos para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 410C

Uma mistura de ferro (1,5 g) e cloreto de amônio (2,38 g) em água (40 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos. A esta suspensão foi adicionado EXEMPLO 410B em metanol (40 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Ferro adicional (1,8 g) foi adicionado à mistura de reação, e a mesma foi agitada por outras 3 horas. O sólido a partir da mistura de reação foi filtrado, e o filtrado foi dividido entre água e acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sob $MgSO_4$, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash em sílica-gel eluindo com 1:4 de acetato de etila\hexanos para fornecer o composto do título.

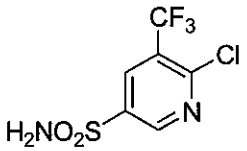


EXEMPLO 410D

6-cloro-5-(trifluorometil)piridina-3-cloreto de sulfonila

Sob resfriamento de gelo, cloreto de tionila (4 mL) foi adicionado em gotas durante 20 minutos para água (27 mL). A mistura foi agitada durante a noite por 12 horas para fornecer uma solução contendo SO_2. Separadamente, EXEMPLO 410C (1,14 g) em dioxano (5 mL) foi adicionado ao HCl concentrado (20 mL) a 0°C. A solução foi agitada por 5 minutos. A esta mistura foi adicionado nitrito de sódio (0,44 g) em água (6 mL) em gotas a 0°C. A solução foi agitada a 0°C por três horas. Durante este tempo, quaisquer sólidos formados foram moídos com uma vareta de vidro para se certificar de que EXEMPLO 410C foi completa-

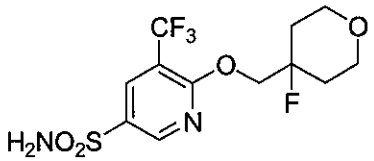
mente reagido. À solução contendo SO_2 foi adicionado cloreto de cobre(I) (0,115 g). Em seguida, a esta solução foi adicionado o EXEMPLO 410C diazotado a 0°C. A solução foi agitada por 30 minutos. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sob $MgSO_4$, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash em sílica-gel eluindo com 1:20 de acetato de etila\hexanos para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 410E

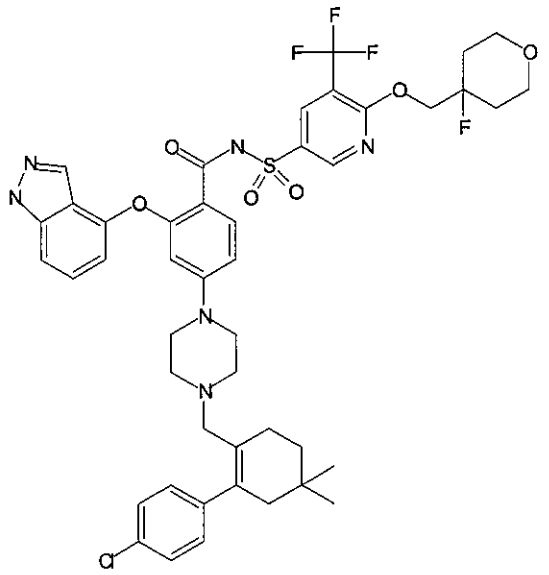
6-cloro-5-(trifluorometil)piridina-3-sulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 410D por 5-bromo-6-cloropiridina-3-cloreto de sulfonila no EXEMPLO 329A.



EXEMPLO 410F

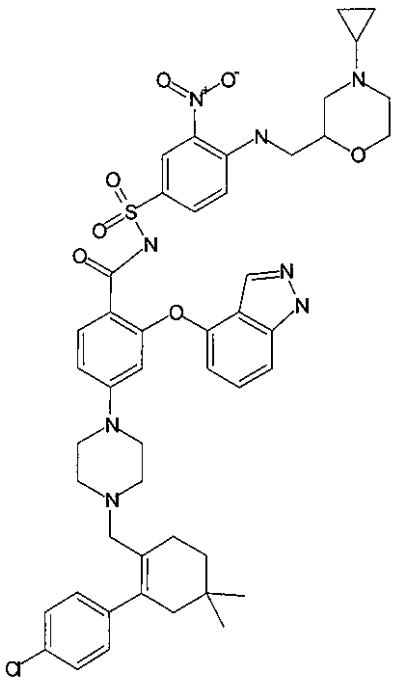
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 410E por EXEMPLO 329A e EXEMPLO 306C por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 410G

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

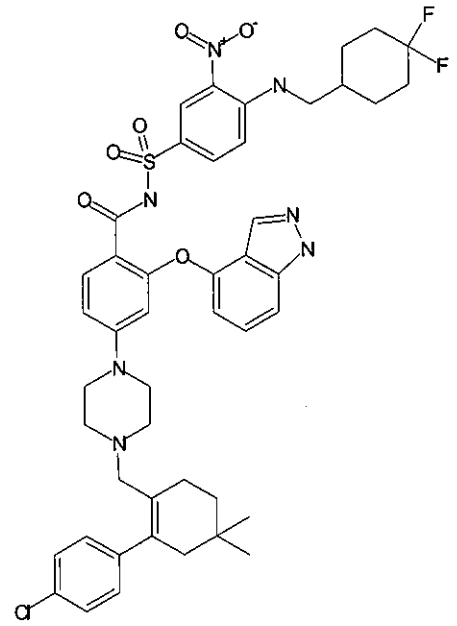
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 410F por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 400E por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,05 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,00-7,08 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,56 (d, 2H), 3,77-3,80 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 2H), 3,18 (br s, 2H), 2,32 (br s, 4H), 2,18 (br s, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,81-1,90 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 411

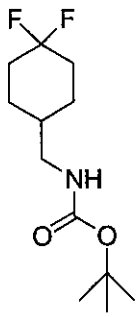
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 400E por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 432A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,11-7,07 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,24-3,10 (m, 6H), 2,93 (d, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,34-2,10 (m, 8H), 1,97 (bs, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,47-0,26 (m, 4H).



EXEMPLO 412

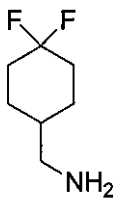
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 412A

(4,4-difluorociclohexil)metilcarbamato de tert-butila

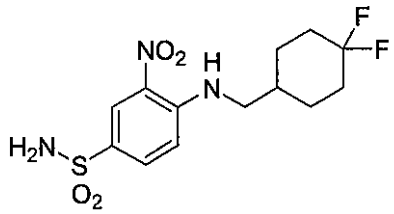
(4-oxociclohexil)metilcarbamato de tert-butila (5 g) e trifluoreto de dietilaminoenxofre (7,45 g) foram agitados em diclorometano (100 mL) por 24 horas. A mistura foi resfriada bruscamente com tampão de pH 7 (100 mL), e vertida em éter (400 mL). A solução resultante foi separada, e a camada orgânica foi lavada duas vezes com água, e uma vez com salmoura, e em seguida, concentrada para fornecer o produto bruto e fluoroolefina em uma razão 3:2. O produto bruto foi tomado em tetrahidrofurano (70 mL) e água (30 mL), e N-metilmorfolina-N-óxido (1,75 g), e OsO_4 (2,5% em peso de solução em t-butanol) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 24 horas. $Na_2S_2O_3$ (10 g) foi em seguida adicionado, e a mistura foi agitada por 30 minutos. A mistura foi em seguida diluída com éter (300 mL), e a solução resultante foi separada, e enxaguada duas vezes com água, e uma vez com salmoura, e concentrada. O produto bruto foi cromatografado em sílica-gel usando 5-10% de acetato de etila em hexanos para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 412B

(4,4-difluorociclohexil)metanamina

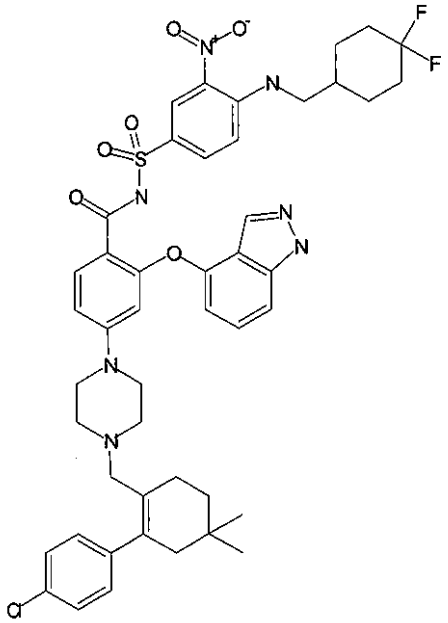
Uma solução de EXEMPLO 412A (3 g) em diclorometano (35 mL), ácido trifluoroacético (15 mL), e trietilsilano (1 mL) foi agitada por 2 horas. A solução foi concentrada, em seguida concentrada a partir de tolueno, e deixada em alto vácuo por 24 horas. O semi-sólido foi tomado em éter/hexano e filtrado para fornecer o produto como seu sal de ácido trifluoroacético.



EXEMPLO 412C

4-((4,4-difluorociclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 412B por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A.

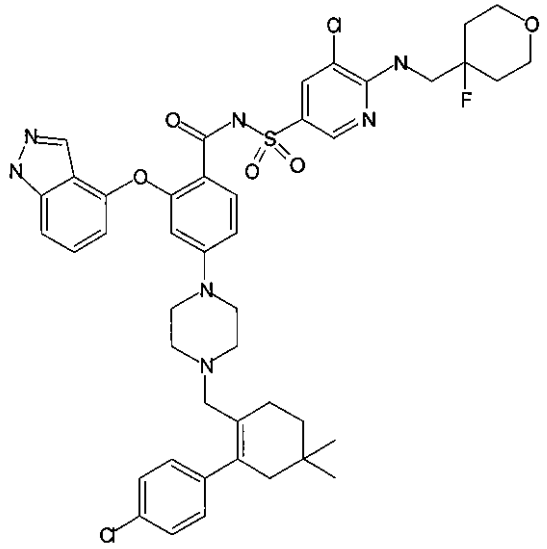


EXEMPLO 412D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

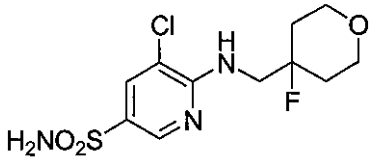
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 400E por

EXEMPLO 1E e EXEMPLO 412C por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,16 (s, 1H), 11,70 (br s, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,61 (dd, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,02-7,20 (m, 4H), 6,88 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 3,22 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 7H), 2,14 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,27-1,39 (m, 3H), 1,00 (s, 6H).



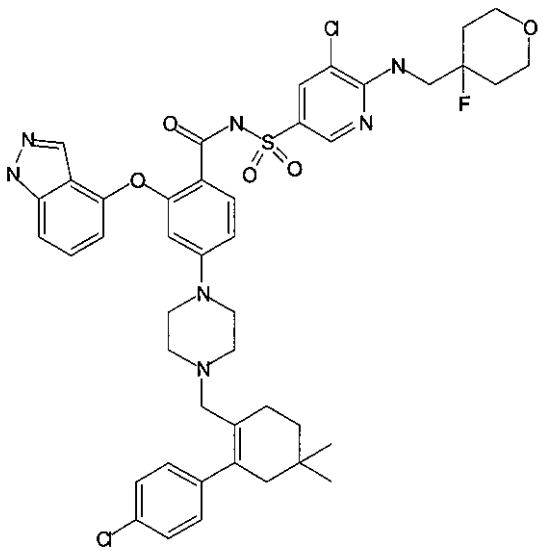
EXEMPLO 413

N-[(5-cloro-6-{[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 413A

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 387A por 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida e EXEMPLO 409C por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.

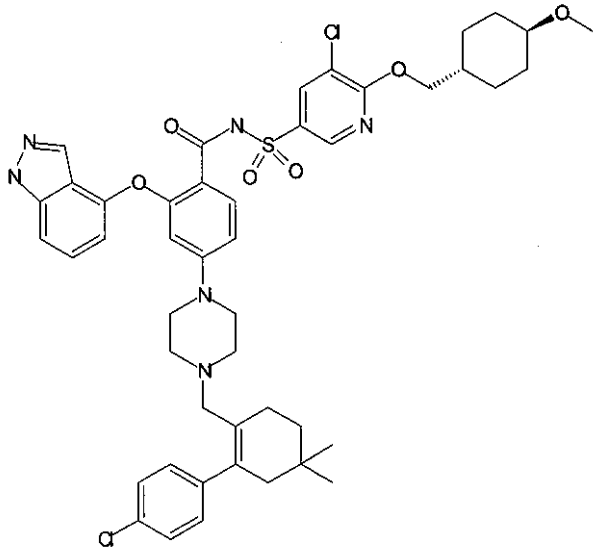


EXEMPLO 413B

N-[(5-cloro-6-{[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iłóxi)benzamida

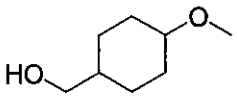
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 413A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 400E por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,14 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,31 (br s, 1H), 7,08-7,17 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,70-3,78 (m, 4H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,18 (br s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,26 (br s, 4H), 2,17 (br s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 414

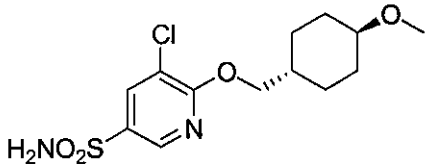
Trans-N-({5-cloro-6-[(4-metoxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 414A

Cis-(4-metoxiciclohexil)metanol e Trans-(4-metoxiciclohexil)metanol

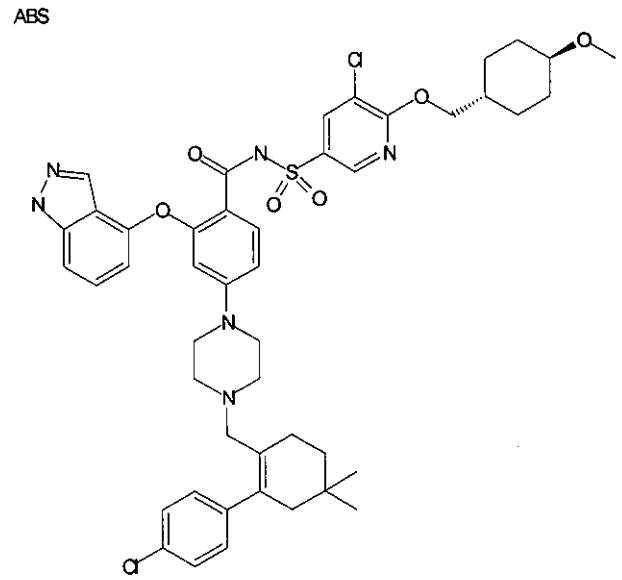
4-metoxiciclohexanocarboxilato de etila (1 g) em tetrahidrofurano (10 mL) foi tratado com 1,0 N de $LiAlH_4$ em THF (2 mL) a 0°C. A mistura foi agitada por 2 horas. A reação foi resfriada bruscamente com água (0,6 mL) seguida por 2,0 N de NaOH aquoso (0,2 mL). A mistura foi agitada por outros 20 minutos, e o sólido foi filtrado. O filtrado foi tomado em acetato de etila, lavado com salmoura, seco sob $MgSO_4$, filtrado, e concentrado para fornecer o composto do título como uma mistura de isômeros cis e trans.



EXEMPLO 414B

5-cloro-6-((trans-4-metoxiciclohexil)metóxi)piridina-3-sulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 387A por EXEMPLO 329A e EXEMPLO 414A por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 329B. O isômero trans foi isolado por cromatografia de coluna flash em sílica-gel.

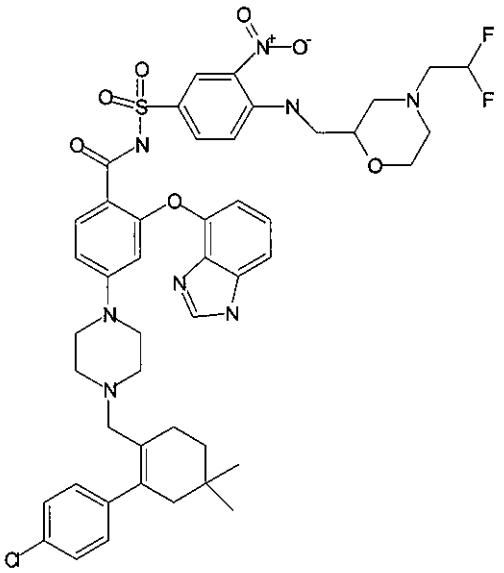


EXEMPLO 414C

Trans-N-({5-cloro-6-[(4-metoxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

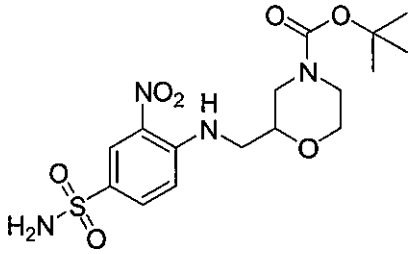
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 414B por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 400E por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,10 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36

(d, 2H), 7,03-7,10 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,19 (d, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,20 (m, 4H), 3,07-3,10 (m, 2H), 2,93 (br s, 2H), 2,39 (s, 4H), 2,18 (s, 2H), 1,98-2,02 (m, 4H), 1,70-1,86 (m, 3H), 1,42 (t, 2H), 1,08-1,17 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 415

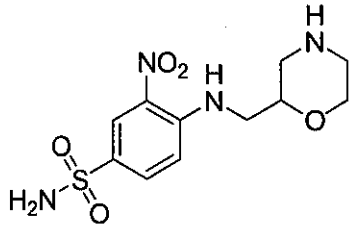
2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida



EXEMPLO 415A

2-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butila

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de 2-(aminometil)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butila por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.

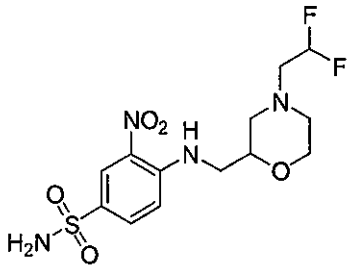


EXEMPLO 415B

4-(morfolin-2-ilmetilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

Uma solução de EXEMPLO 415A (0,8 g) em cloreto de metileno (10 mL) e ácido trifluoroacético (10 mL) foram agitados em temperatura ambiente por 2 horas. Os solventes

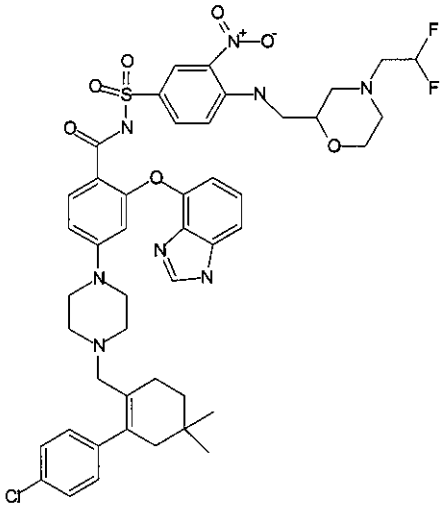
foram evaporados e o resíduo foi triturado com dietil éter. O sólido resultante foi dissolvido em 5% de solução de carbonato de sódio aquoso (20 mL). A solução foi evaporada até secura e o sólido resultante foi triturado com uma solução de 10% de metanol em diclorometano diversas vezes. Evaporação da solução orgânica forneceu o composto do título.



EXEMPLO 415C

4-((4-(2, 2-difluoroetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

A uma solução de EXEMPLO 415B (633 mg) em *N,N*-dimetilformamida anidra (10 mL) foram adicionados carbonato de sódio (254 mg) e iodeto de 2, 2-difluoroetila (422 mg). Após agitação a 110°C por 48 horas, a mistura foi concentrada. O resíduo foi misturado com água (20 mL) e extraído com acetato de etila. O produto bruto foi purificado em uma coluna de sílica-gel eluindo com 10% de metanol em cloreto de metileno para fornecer o composto do título.

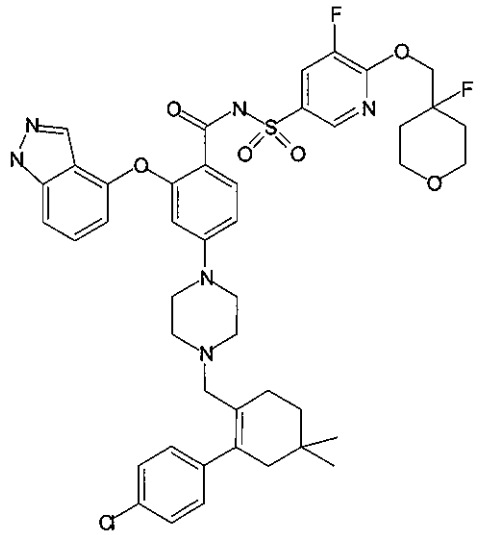


EXEMPLO 415D

2-(1*H*-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

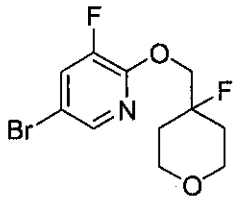
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de EXEMPLO 415C por EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 9,26 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,72-6,69 (m, 2H), 6,31, 6,20, 6,09 (tt, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,68 (dt, 1H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,97 (d, 1H), 2,83-2,75 (m, 4H),

2,69 (d, 1H), 2,35 (dt, 1H), 2,27-2,23 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 416

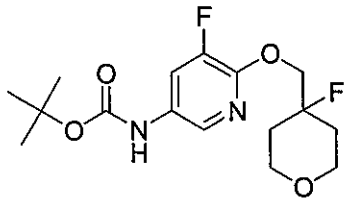
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-flúor-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 416A

5-bromo-3-flúor-2-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridina

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 306C por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol e 5-bromo-2,3-difluoropiridina por 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 279A.

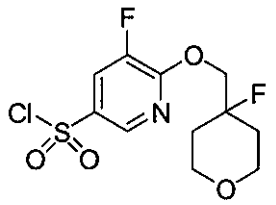


EXEMPLO 416B

5-flúor-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridin-3-ilcarbamato de tert-butila

EXEMPLO 416A (0,658 g), carbamato de tert-butila (0,300 g), acetato de paládio(II) (0,024 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,093 g) e carbonato de césio (1,044 g) foram combinados em um frasco de 20-mL com dioxano (10,7 ml). O frasco foi obtido por *flushing* com nitrogênio, capeado e agitado a 100°C durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, seca ($MgSO_4$), filtrada, concen-

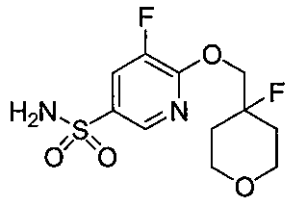
trada e cromatografada em sílica-gel com 20% de acetato de etila em hexanos como eluente.



EXEMPLO 416C

5-flúor-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridina-3-cloreto de sulfonila

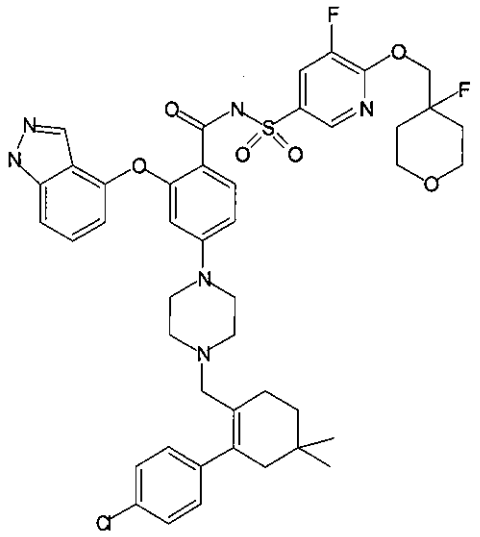
Sob resfriamento de gelo, cloreto de tionila (1,563 mL) foi adicionado em gotas durante 20 minutos para água (9 mL). A mistura foi agitada por 12 horas para fornecer uma solução contendo SO_2. Separadamente, EXEMPLO 416B (0,295 g) foi adicionado a uma mistura de dioxano (3,2 mL) e HCl concentrado (8 ml) a 0°C. A solução foi agitada por 15 minutos, tratada com uma solução de nitrito de sódio (0,065 g) em água (2 mL) em gotas a 0°C e agitada a 0°C por três horas. A solução contendo SO_2 foi resfriada a 0°C, tratada sequencialmente com cloreto de cobre(I) (0,042 g) e a mistura diazotada, e agitada por 30 minutos. A mistura de reação foi em seguida extraída com acetato de etila e a camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada. O concentrado foi cromatografado em sílica-gel com 5-10% de acetato de etila em hexanos como eluente.



EXEMPLO 416D

5-flúor-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

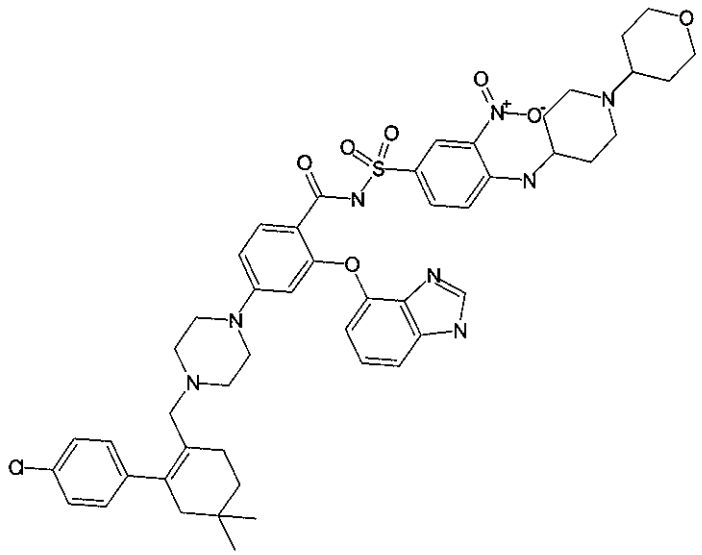
EXEMPLO 416C (0,08 g,) em isopropanol (2 mL) a 0°C foi tratado com hidróxido de amônio (1,70 mL) e agitado durante a noite. A mistura de reação foi concentrada para secagem, transformada em pasta fluida em água, filtrada, enxaguada com água e seca sob vácuo para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 416E

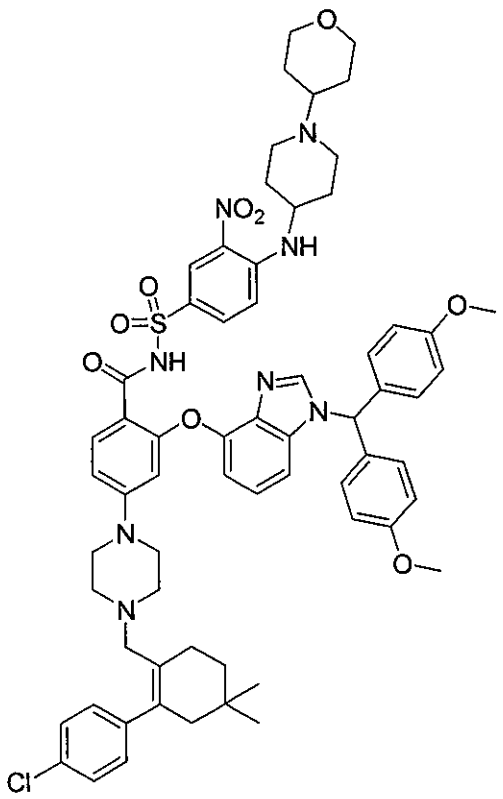
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-flúor-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 400E por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 416D por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400 MHz, PIRIDINA-d_5) δ 14,67 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,87 (m, 2H), 6,47 (d, 1H), 4,56 (d, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,24 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).



EXEMPLO 417

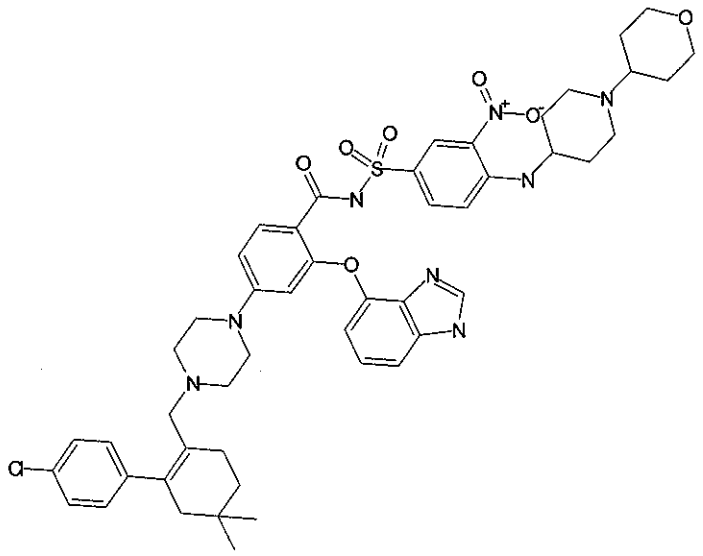
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 417A

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(3-nitro-4-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)fenilsulfonil)benzamida

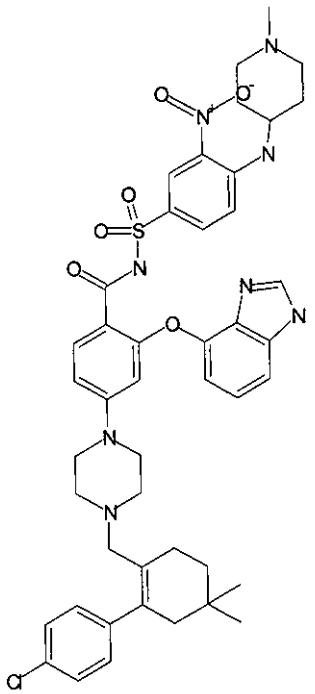
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 173C por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 403H.



EXEMPLO 417B

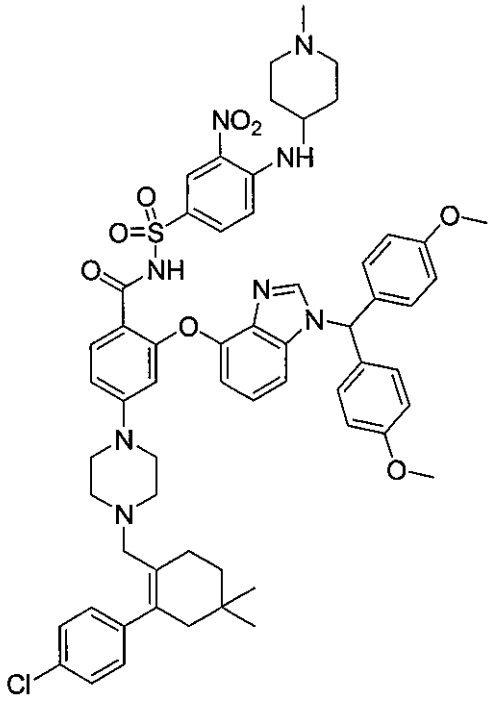
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 417A por EXEMPLO 403H no EXEMPLO 403I. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) δ 9,27 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 5,34 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,26 - 2,19 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,67 - 1,52 (m, 6H), 1,38 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 418

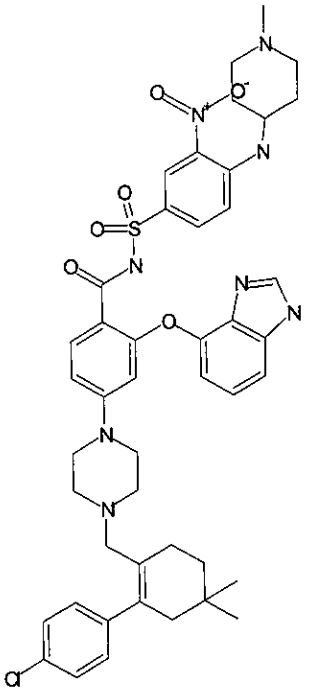
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 418A

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

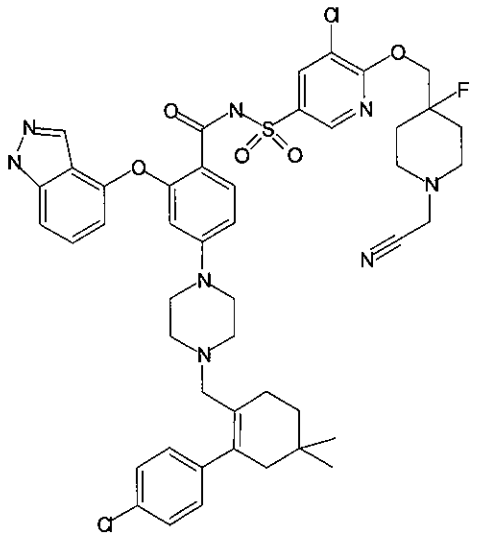
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 21A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 403H.



EXEMPLO 418B

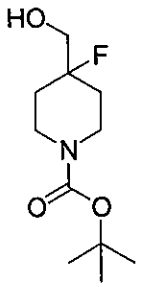
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 418A por EXEMPLO 403H no EXEMPLO 403I. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) δ 9,25 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 5,52 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (m, 6H), 1,97 - 1,90 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 419

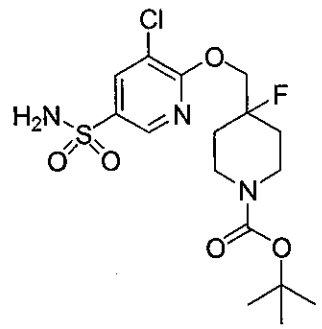
N-[(5-cloro-6-{[1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 419A

4-flúor-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butila

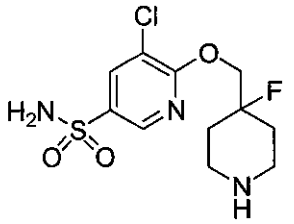
4-fluoropiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butil 4-etila (1,0 g) em tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C foi tratado com uma solução de 1 N de $LiAlH_4$ em tetrahidrofurano (2,54 mL), agitado por 2 horas em temperatura ambiente, tratado sequencialmente em gotas com água (0,2 mL) e uma solução aquosa de 2 N de NaOH (0,6 mL), e agitado por 1 hora. O sólido foi removido por filtração através de uma almofada de enxágue da terra de diatomácea com acetato de etila. O filtrado foi lavado com água e salmoura, seco ($MgSO_4$), filtrado e concentrado para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 419B

4-((3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-ilóxi)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butila

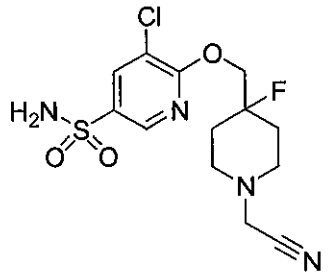
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 419A por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol e EXEMPLO 387A por 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida no EXEMPLO 279A.



EXEMPLO 419C

5-cloro-6-((4-fluoropiperidin-4-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida, 2•sal de ácido trifluoroacético

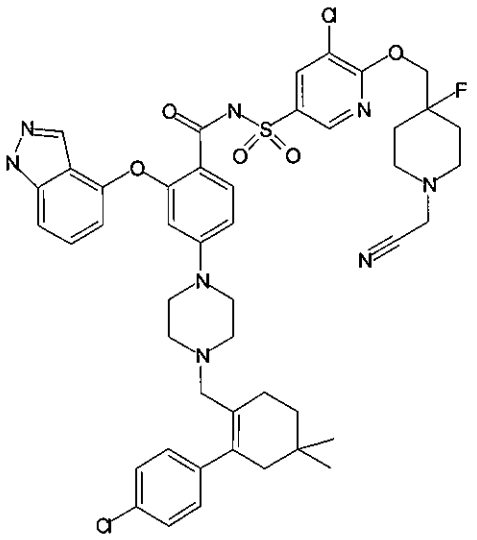
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 419B por EXEMPLO 1A no EXEMPLO 1B.



EXEMPLO 419D

5-cloro-6-((1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

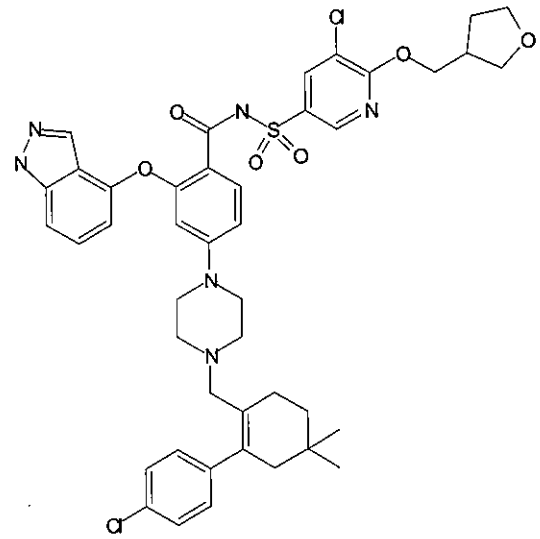
EXEMPLO 419C (0,166 g) em acetonitrila (3,00 mL) foi tratado com 2-cloroacetonitrila (0,027 g) e carbonato de sódio (0,064 g), aquecido a 60°C durante a noite, resfriado em temperatura ambiente e cromatografado em sílica-gel com 0 a 3% de metanol em CH_2Cl_2 como eluente. O sólido obtido foi transformado em pasta fluida em água, filtrado, enxaguado com água e dietil éter, e seco em um forno a vácuo a 80°C para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 419E

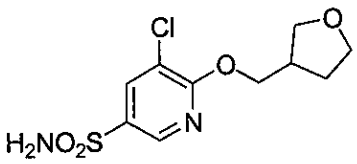
N-[(5-cloro-6-{[1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 400E por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 419D por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400 MHz, PIRIDINA-d_5) δ 14,70 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,39 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,87 (m, 2H), 6,50 (d, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,72 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).



EXEMPLO 420

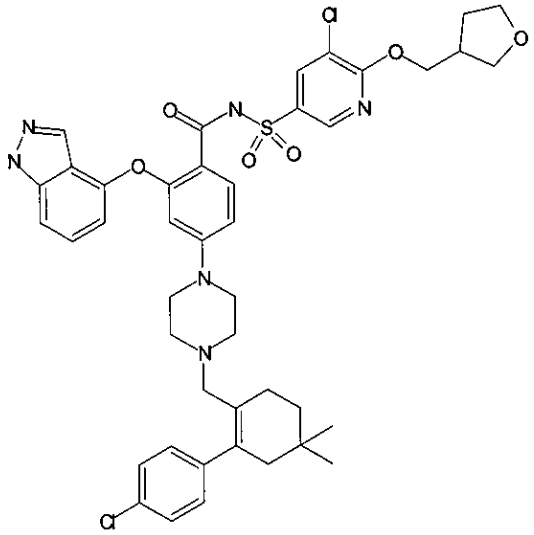
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetrahidrofurano-3-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 420A

5-cloro-6-((tetrahidrofurano-3-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

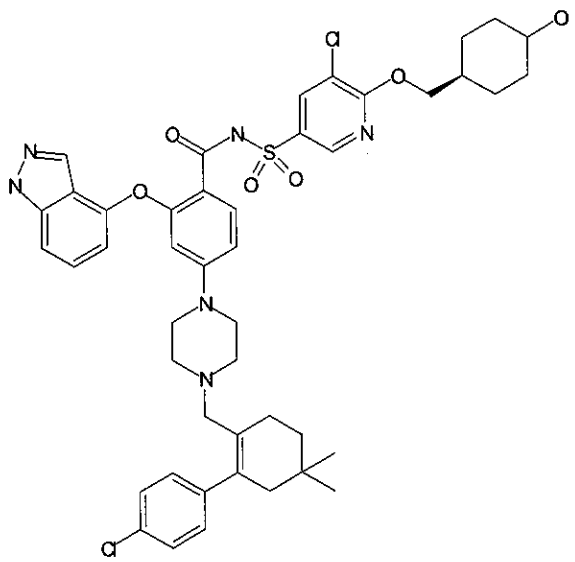
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 387A por EXEMPLO 329A e (tetrahidrofurano-3-il)metanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 420B

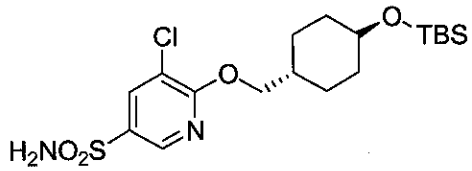
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetrahidrofurano-3-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 420B por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 400E por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,07 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,03-7,09 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,13 (dd, 1H), 4,25-4,37 (m, 2H), 3,77-3,81 (m, 2H), 3,64-3,70 (m, 2H), 3,54-3,57 (m, 2H), 3,17 (br s, 4H), 2,89 (br s, 2H), 2,68-2,71 (m, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,16-2,18 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 3H), 1,66-1,71 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 421

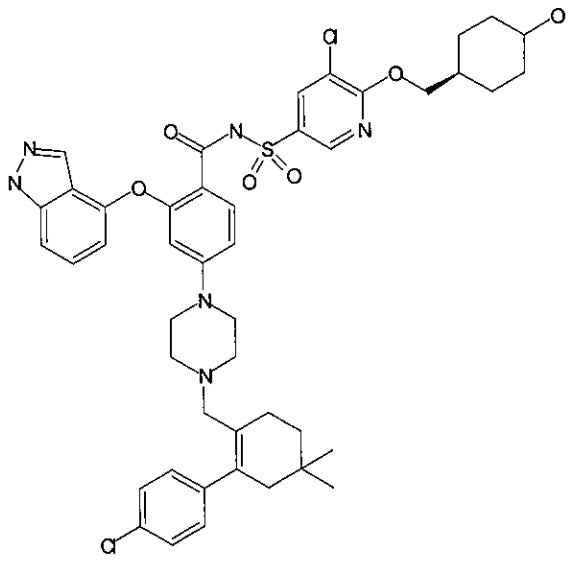
Trans-N-({5-cloro-6-[(4-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 421A

6-((trans-4-(tert-butildimetilsililóxi)ciclohexil)metóxi)-5-cloropiridina-3-sulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 387A por EXEMPLO 329A e trans-4-(tert-butildimetilsililóxi)ciclohexilmetanol, sintetizado de acordo com o procedimento relatado no WO 2008/124878 (Página 100), por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 329B.

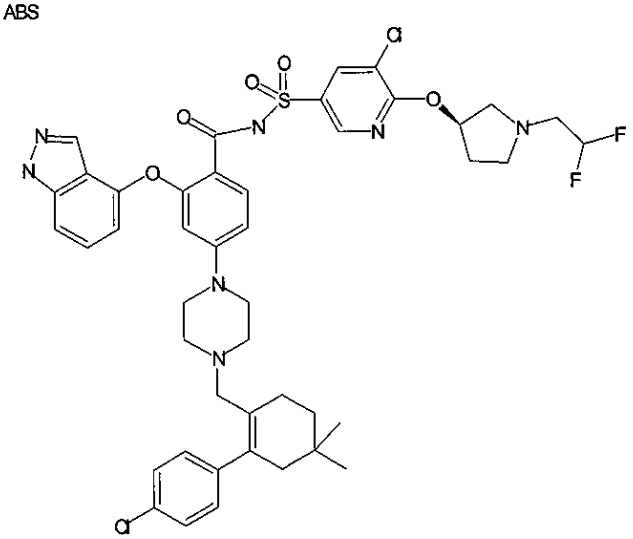


EXEMPLO 421B

Trans-N-({5-cloro-6-[(4-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

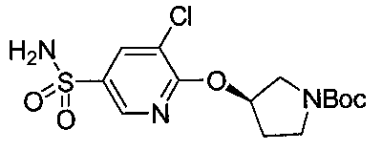
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 421A por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 400E por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177, após remoção do grupo *tert*-butildimetilsilila com ácido trifluoroacético. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,12 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,07-7,13 (m, 4H), 6,83 (dd, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,22 (br s, 4H), 2,36-2,40 (m, 3H), 2,20-2,24 (m, 2H), 2,02-2,03 (m, 2H), 1,75-1,89 (m, 5H), 1,45 (t, 2H), 1,11-1,21 (m, 4H), 0,98 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 422

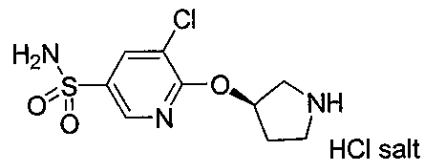
N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]óxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 422A

3-(3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-ilóxi)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-tert-butila

O composto do título foi preparado através da substituição de 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (R)-tert-butila por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 387B.

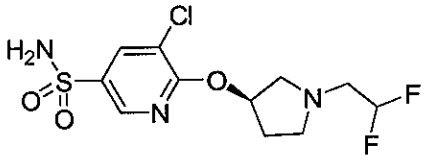


EXEMPLO 422B

(R)-5-cloro-6-(pirrolidin-3-ilóxi)piridina-3-sal de cloridrato de sulfonamida

EXEMPLO 422A (480 mg) foi dissolvido em tetrahidrofurano anidro (10 mL) seguido

pela adição de cloreto de hidrogênio em solução de dioxano (4M, 2,5 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob vácuo para fornecer o composto do título.

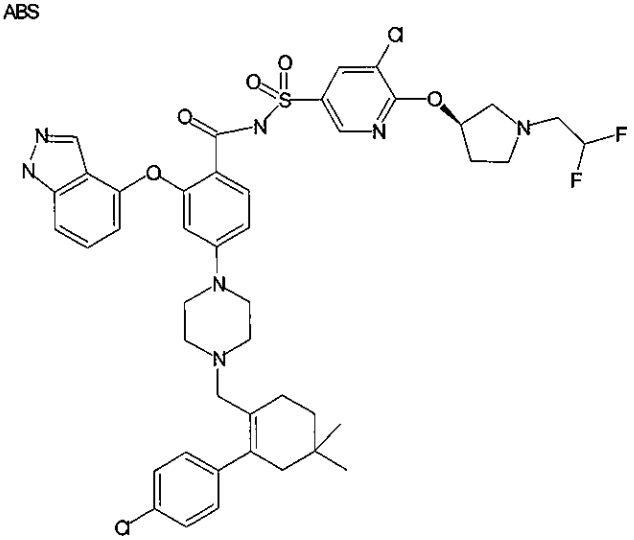


EXEMPLO 422C

(R)-5-cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-ilóxi)piridina-3-sulfonamida

Uma mistura de reação de EXEMPLO 422B (353 mg), 1,1-difluoro-2-iodoetano (268 mg) e Na_2CO_3 (283 mg) em N,N-dimetilformamida (10 mL) foi aquecida a 80°C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sob sulfato de sódio anidro, e concentrada. O material bruto foi purificado com 2,5-3% de metanol/diclorometano para fornecer o composto do título.

ABS

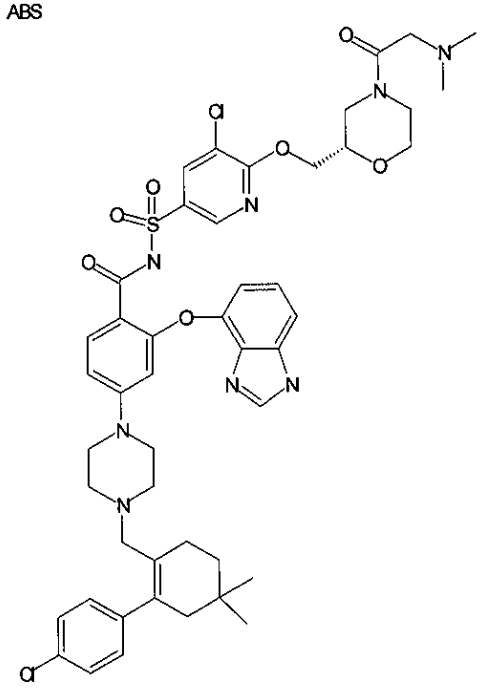


EXEMPLO 422D

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]óxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

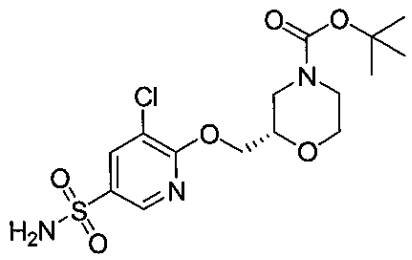
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 400E por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 422C por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 12,98 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,73 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,10 (m, 2H), 5,37 (m, 1H), 2,92 (m, 11H), 2,56 (m, 2H), 2,24 (m, 7H), 1,99 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,39 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 423

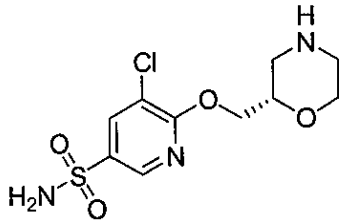
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida



EXEMPLO 423A

2-((3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-ilóxi)metil)morfolina-4-carboxilato de (*S*)-*tert*-Butila

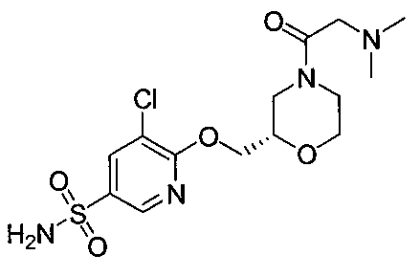
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de 2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de (*S*)-*tert*-butila por 4-hidroximetil-tetrahidropirano no EXEMPLO 387B.



EXEMPLO 423B

(*S*)-5-cloro-6-(morfolin-2-ilmetóxi)piridina-3-sulfonamida

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de EXEMPLO 423A por EXEMPLO 415A no EXEMPLO 415B.

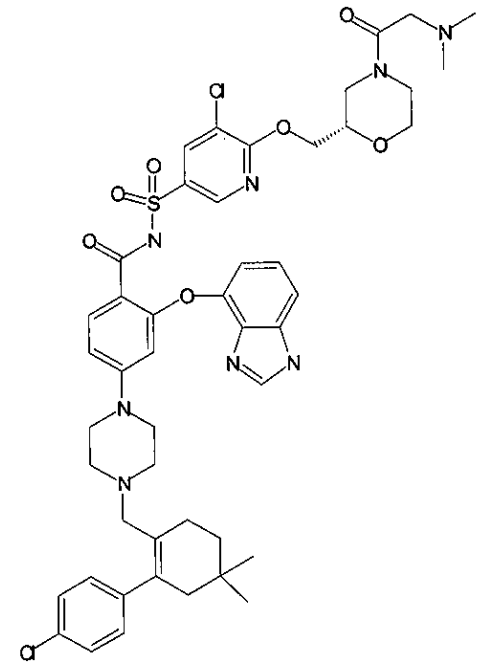


EXEMPLO 423C

(*S*)-5-cloro-6-((4-(2-(dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

A uma solução de EXEMPLO 423B (0,32 g) em N,N-dimetilformamida anidra (10 mL) foram adicionados carbonato de sódio (0,165 g) e 2-(dimetilamino)cloridrato de cloreto de acetila (0,40 g). Após agitada em temperatura ambiente durante a noite, a mistura foi concentrada para secagem. O resíduo foi misturado com 5% de Na_2CO_3 aquoso (20 mL) e extraído com acetato de etila. O produto bruto foi purificado em uma coluna de sílica-gel eluindo com 10% de metanol em diclorometano saturado com amônia para fornecer o composto do título.

ABS



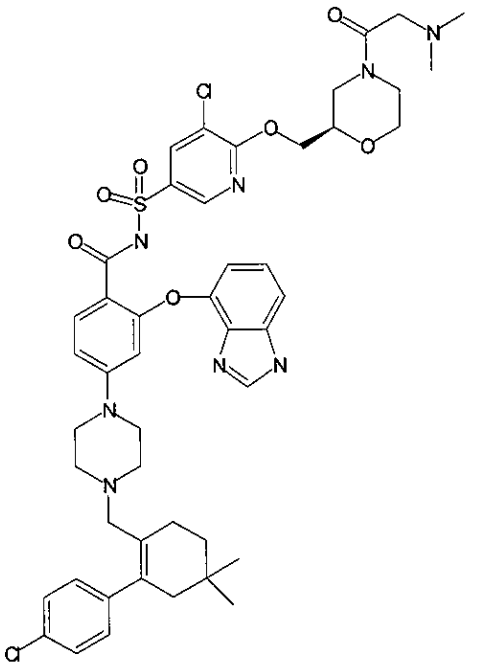
EXEMPLO 423D

2-(1*H*-benzimidazol-4-ilóxi)-*N*-[(5-cloro-6-{[(2*S*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de EXEMPLO 423C por EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 9,08 (d, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,73-6,69 (m, 2H), 4,86-4,36 (m, 4H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,62-3,18 (m,

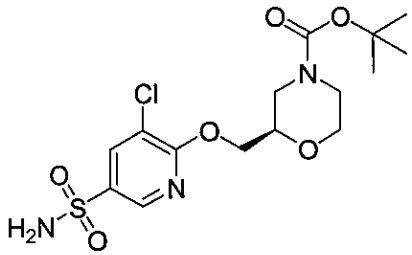
4H), 3,04 (m, 4H), 2,87 (t, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,33 (m, 6H), 2,26 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 424

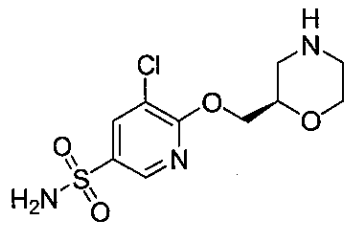
2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-N-[(5-cloro-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida



EXEMPLO 424A

2-((3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)morfolina-4-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila

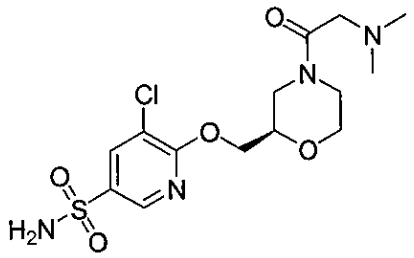
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de 2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de (*R*)-tert-butila por 4-hidroximetil-tetrahidropiran no EXEMPLO 387B.



EXEMPLO 424B

(R)-5-cloro-6-(morfolin-2-ilmetóxi)piridina-3-sulfonamida

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de EXEMPLO 424A por EXEMPLO 415A no EXEMPLO 415B.

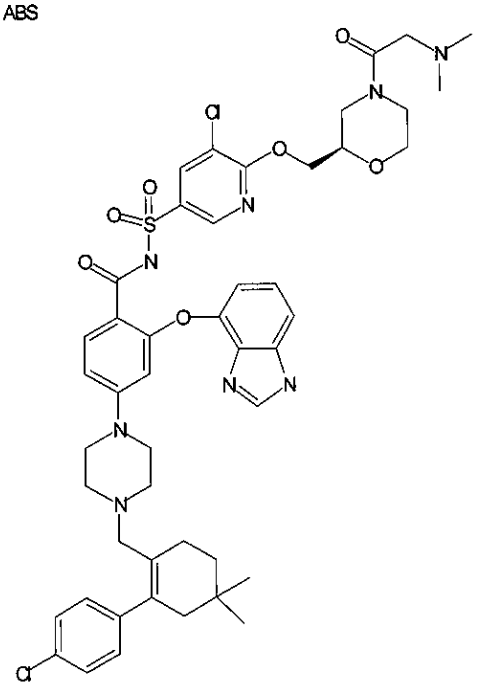


EXEMPLO 424C

(*R*)-5-cloro-6-((4-(2-(dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de EXEMPLO 424B por EXEMPLO 423B no EXEMPLO 423C.

ABS

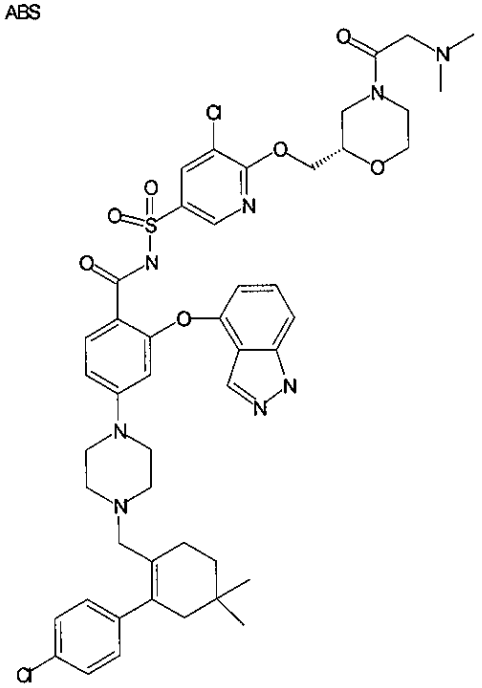


EXEMPLO 424D

2-(1*H*-benzimidazol-4-ilóxi)-*N*-[(5-cloro-6-{[(2*R*)-4-(*N*,*N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de EXEMPLO 424C por EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 9,08 (d, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,73-6,69 (m, 2H), 4,86-4,36 (m, 4H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,62-3,18 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,87 (t, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,33 (m, 6H), 2,26 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

ABS

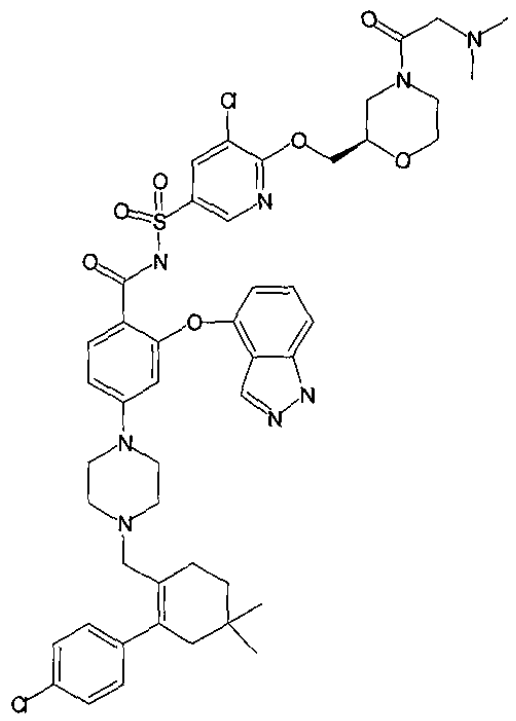


EXEMPLO 425

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de EXEMPLO 400E por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 423C por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G, e foi purificado por HPLC de fase reversa usando um sistema Waters Preparative LC4000 com coluna C18 Fenomenex Luna e uma fase móvel de água-acetonitrila tamponada com acetato de amônio. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 8,87 (dd, 1H), 8,40 (t, 2H), 8,13 (dd, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,15-7,10 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,50 (dd, 1H), 4,84-4,46 (m, 4H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,60-3,33 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 6H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 12H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

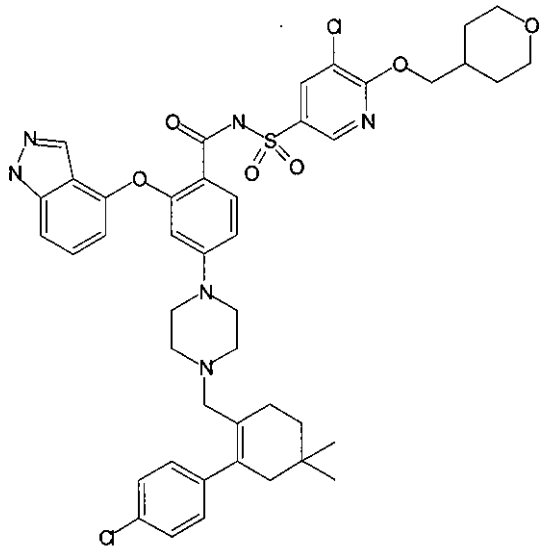
ABS



EXEMPLO 426

N-[(5-cloro-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

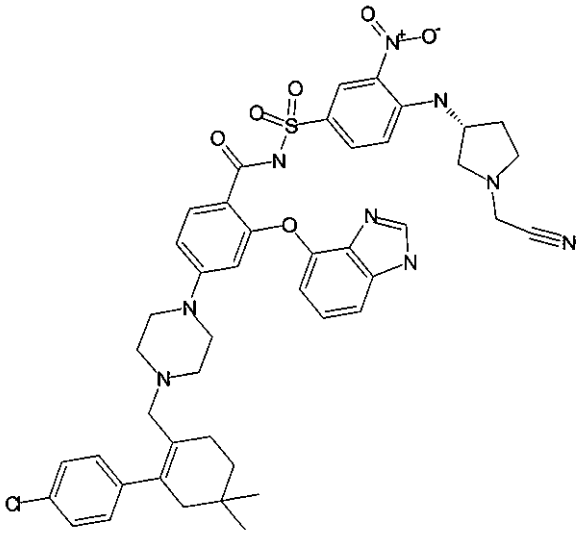
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de EXEMPLO 400E por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 424C por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G, e foi purificado por HPLC de fase reversa usando um sistema Waters Preparative LC4000 com coluna C18 Fenomenex Luna e uma fase móvel de água-acetonitrila tamponada com acetato de amônio. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 8,87 (dd, 1H), 8,40 (t, 2H), 8,13 (dd, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,15-7,10 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,50 (dd, 1H), 4,84-4,46 (m, 4H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,60-3,33 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 6H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 12H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).



4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

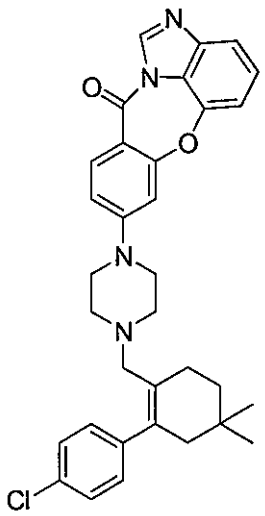
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 387B por EXEMPLO 1F e EXEMPLO 400E por EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,09 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,03-7,10 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,19 (br s, 4H), 2,91 (br s, 2H), 2,36-2,40 (br, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,64-1,68 (m, 2H), 1,34-1,43 (m, 4H), 1,11-1,21 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 428

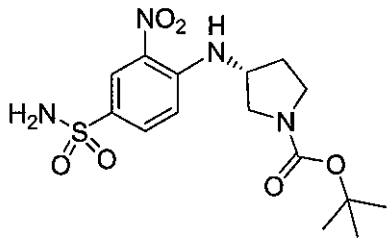
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(cianometil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 428A

8-{4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enilmetil]piperazin-1-il}-6-oxa-2,11a-diazadibenzo[c,d,g]azulen-11-ona

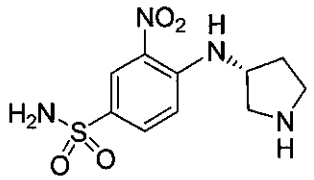
Uma solução de EXEMPLO 403G (4,5 g) em diclorometano anidro (100 mL) foi resfriada em um banho de gelo e N,N-dimetilformamida catalítica foi adicionada. Esta foi seguida por adição em gotas de uma solução de dicloreto de oxalila (1,231 mL) em cloreto de metileno anidro (5 mL). O banho de gelo foi removido e a reação agitada por 1 hora enquanto aquecendo em temperatura ambiente. A reação foi resfriada bruscamente pela adição de gelo (150 mL) e solução de bicarbonato de sódio saturado (100 mL). A mistura foi ainda diluída com solução de bicarbonato de sódio saturado (200 mL) e cloreto de metileno (200 mL). A camada orgânica foi purificada em sílica-gel, e foi eluída com um gradiente de etapa de cloreto de metileno em acetato de etila de 0, 10, 25, e 100% para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 428B

3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila

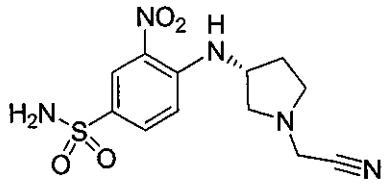
A uma solução de 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (R)-tert-butila (1,0 g), tetrahidrofurano (50 ml), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (5,61 mL) e N,N-dimetilformamida (10 mL) foi adicionado 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida (1,212 g) e a mistura foi agitada por 18 horas. O produto bruto foi isolado por concentração e o material foi purificado em sílica-gel, e foi eluído com um gradiente de etapa de hexano em acetato de etila de 30, 50, e 75% para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 428C

(*R*)-3-nitro-4-(pirrolidin-3-ilamino)benzenossulfonamida

A suspensão de EXEMPLO 428B (2,018 g) em diclorometano anidro (25 mL) foi resfriada em um banho de gelo e 2,2,2-ácido trifluoroacético (20 mL) foi adicionado. Após agitar 15 minutos, o banho de gelo foi removido e a reação foi permitida entrar em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em água e basificado com solução de carbonato de sódio aquoso. A mistura foi extraída repetidamente com 10% de metanol em cloreto de metileno e os orgânicos foram concentrados para fornecer o composto do título.

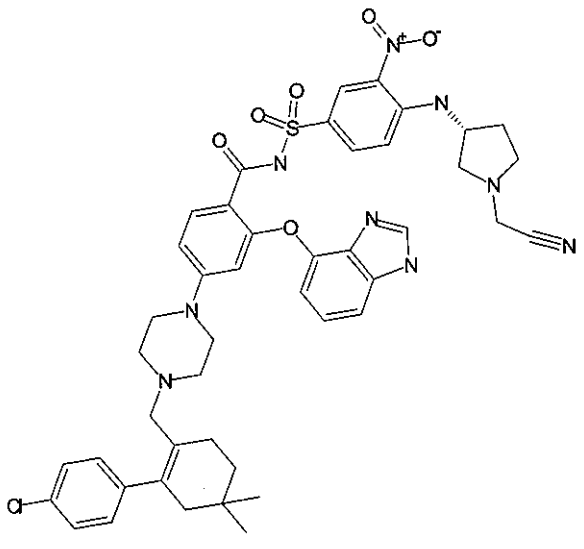


EXEMPLO 428D

(*R*)-4-(1-(cianometil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

A uma solução de EXEMPLO 428C (440 mg) em N, N-dimetilformamida anidra (10 mL) foi adicionado carbonato de sódio (132 mg). À suspensão resultante foi adicionada 2-bromoacetonitrila (0,077 mL) e a mistura foi aquecida a 60°C por 18 horas. O material bruto foi isolado por concentração e foi purificado em sílica-gel, e foi eluído com um gradiente de etapa de cloreto de metileno em metanol de 0,5, 2,5, e 5% para fornecer o composto do título.

ABS

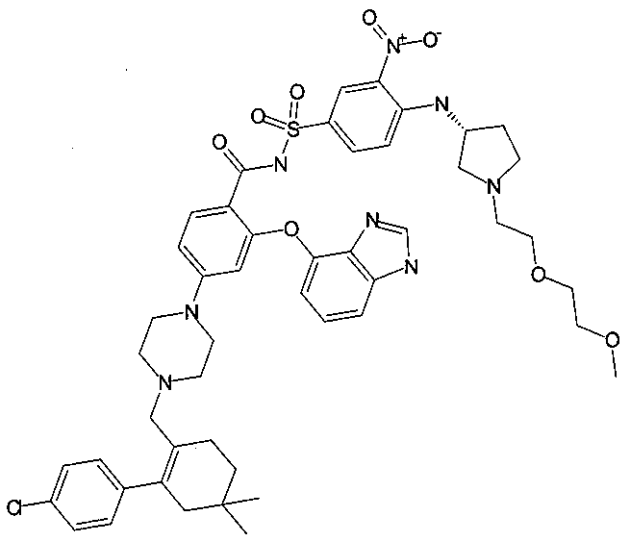


EXEMPLO 428E

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(cianometil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

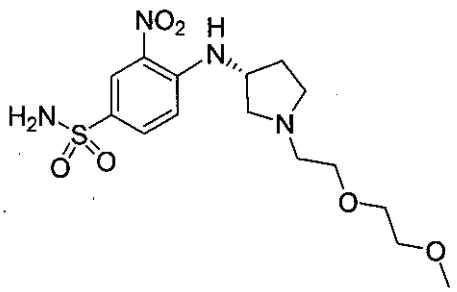
A uma solução de EXEMPLO 428D (82,6 mg) em tetrahidrofurano (7 mL) foi adicionada 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (0,063 mL). Esta mistura foi agitada em temperatura ambiente por 45 minutos e uma solução de EXEMPLO 428A (117 mg) em tetrahidrofurano (3 mL) foi adicionada. Após agitar por 18 horas, o produto bruto foi isolado por concentração e foi purificado por cromatografia de fase reversa com tampão de acetato de amônio em acetonitrila para fornecer o composto do título. ^{1}H RMN (400 MHz, piridina-d_5) δ 9,27 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,69 (m, 2H), 5,73 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,96 - 287. (m, 2H), 2,81 - 2,76 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 429

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metoxietóxi)etil]pirrolidin-3-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

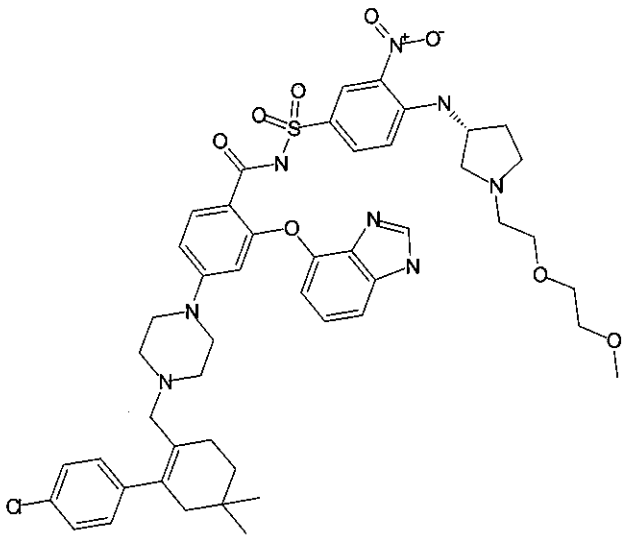


EXEMPLO 429A

(*R*)-4-(1-(2-(2-metoxietóxi)etil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 1-bromo-2-(2-metoxietóxi)etano por 2-bromoacetonitrila no EXEMPLO 428D.

ABS

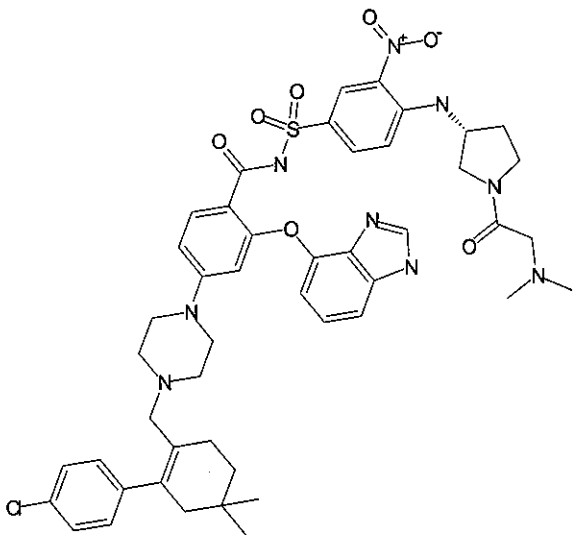


EXEMPLO 429B

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metoxietóxi)etil]pirrolidin-3-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

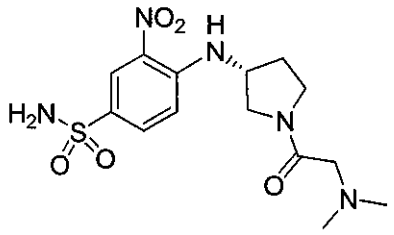
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 429A por EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (400 MHz, piridina-d_5) δ 9,26 (d, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,38 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,71 - 6,69 (m, 2H), 5,33 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 2,77 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 430

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

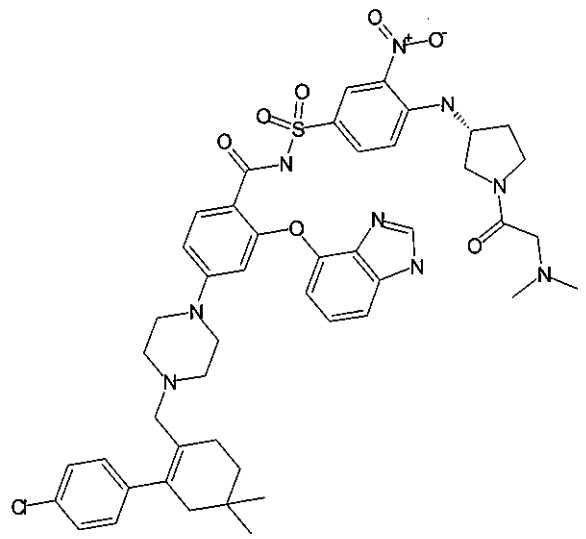


EXEMPLO 430A

R)-4-(1-(2-(dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de 2-(dimetilamino)cloreto de acetila por 2-bromoacetonitrila no EXEMPLO 428D.

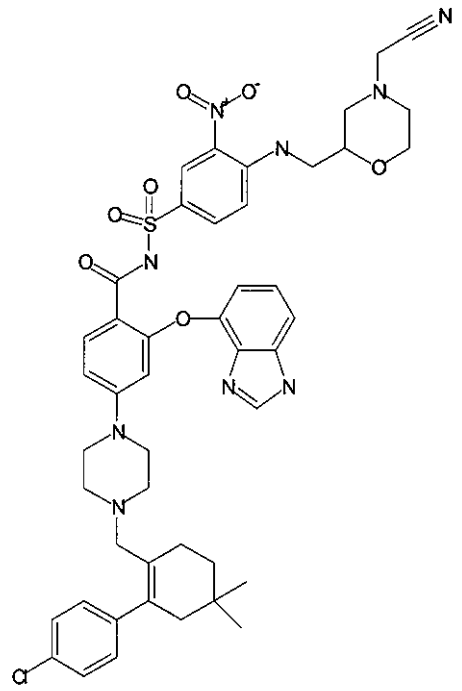
ABS



EXEMPLO 430B

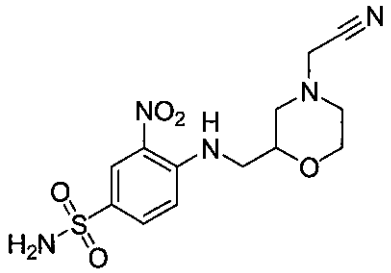
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 430A por EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (400 MHz, piridina-d_5) δ 9,25 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,47 - 8,35 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 7,16 – 6,92 (m, 4H), 6,71 (m, 2H), 5,55 (m, 1H), 4,34 - 4,18 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,84 - 3,63 (m, 3H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,43 (m, 6H), 2,25 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 2,03 – 1,83 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 431

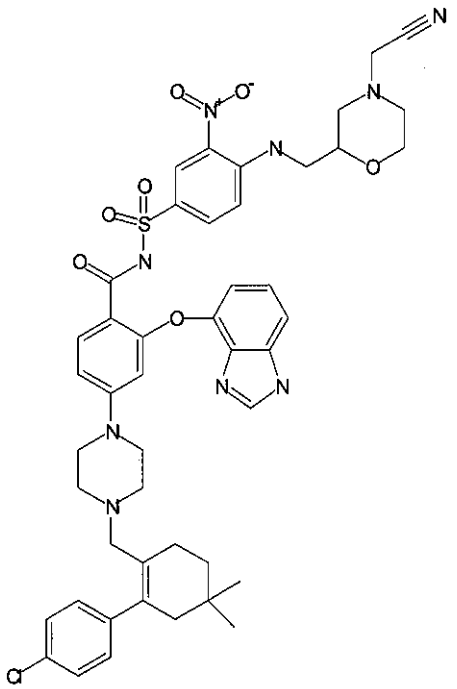
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(cianometil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida



EXEMPLO 431A

4-((4-(cianometil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

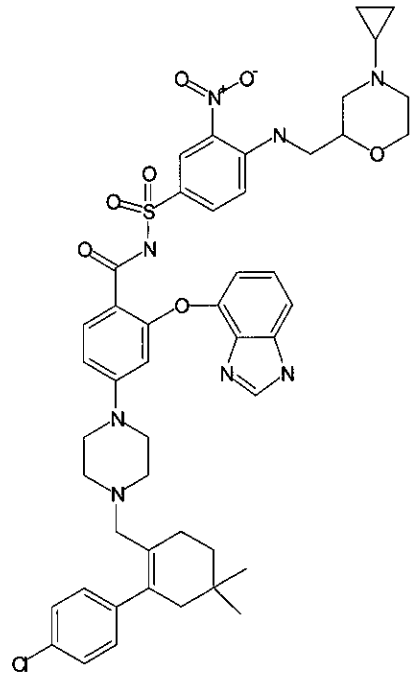
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de 2-bromo-acetonitrila por 2, 2-iodeto de difluoroetila no EXEMPLO 415C em temperatura ambiente.



EXEMPLO 431B

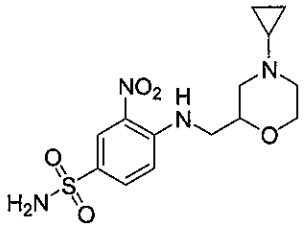
2-(1*H*-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[4-(cianometil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de EXEMPLO 431A por EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 9,25 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,66 (dt, 1H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,90 (d, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,61 (d, 1H), 2,51 (dt, 1H), 2,40 (t, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 432

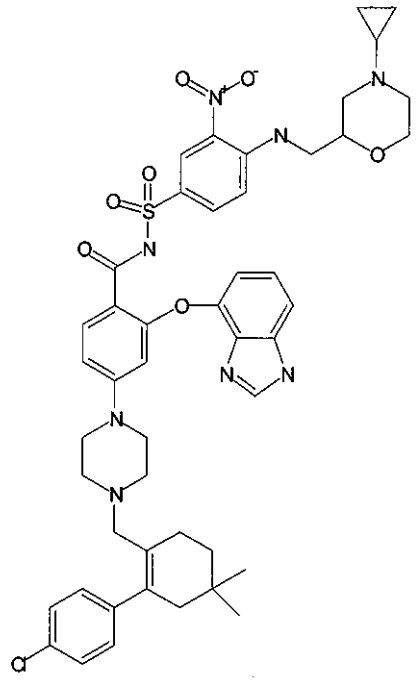
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 432A

4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

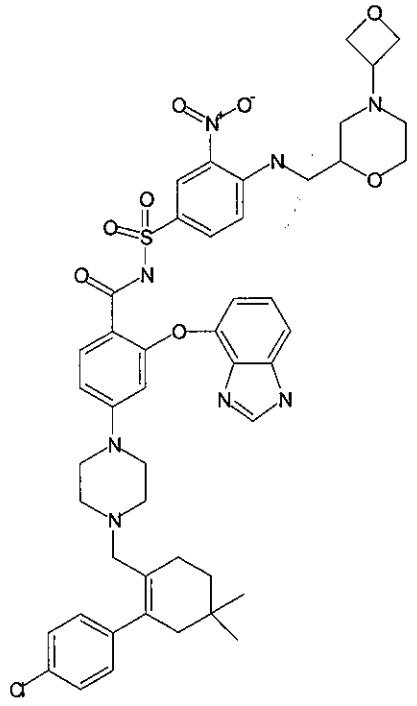
Uma solução de EXEMPLO 415B (0,633 g) e (1-etoxiciclopropóxi)trimetilsilano (1,601 ml) em metanol anidro (15 mL) e ácido acético (1,7 ml) foi refluxada por 30 minutos e deixada resfriar em temperatura ambiente. Cianoborohidreto de sódio (0,377 g) foi em seguida adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada para secagem. O resíduo foi misturado com 5% de solução de Na_2CO_3 aquoso (25 mL) e extraído com acetato de etila. O produto bruto foi purificado em uma coluna de sílica-gel eluindo com 5% e 10% de metanol em diclorometano para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 432B

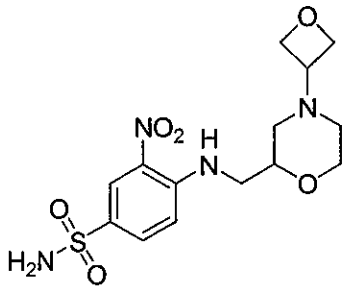
2-(1*H*-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de EXEMPLO 432A por EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 9,25 (d, 1H), 8,89 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,60 (dt, 1H), 3,55-3,41 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,96 (d, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,35 (dt, 1H), 2,26-2,20 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,47-0,37 (m, 4H).



EXEMPLO 433

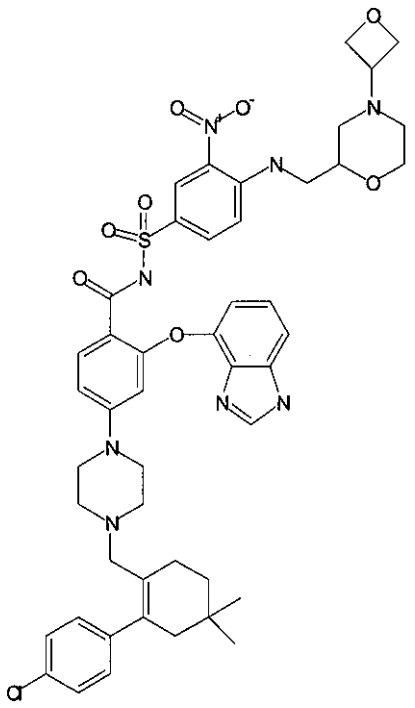
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(4-oxetan-3-ilmorfolin-2-il)metil]amino}fenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 433A

3-nitro-4-((4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il)metilamino)benzenossulfonamida

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de oxetan-3-ona por (1-etoxiciclopropóxi)-trimetilsilano no EXEMPLO 432A.

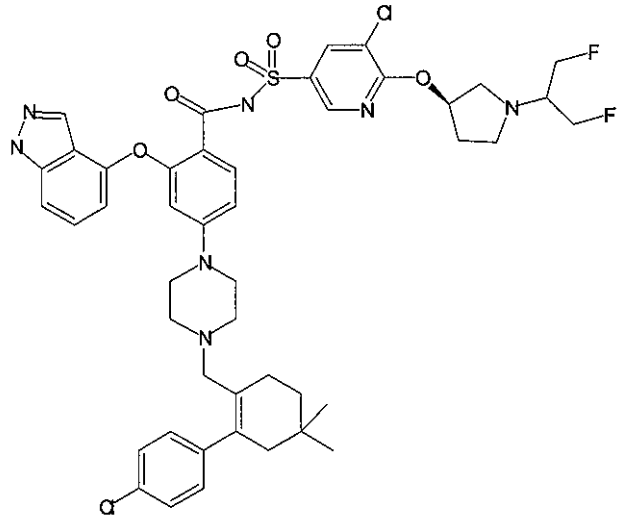


EXEMPLO 433B

2-(1*H*-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-{[(4-oxetan-3-ilmorfolin-2-il)metil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

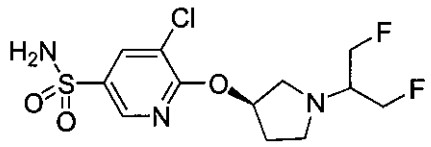
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de EXEMPLO 433A por EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 9,25 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 4,69-4,62 (m, 4H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,69 (dt, 1H), 3,55-3,35 (m, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,74 (d, 1H), 2,44 (d, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,87 (t, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 434

N-{[5-cloro-6-({(3R)-1-[2-flúor-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}óxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

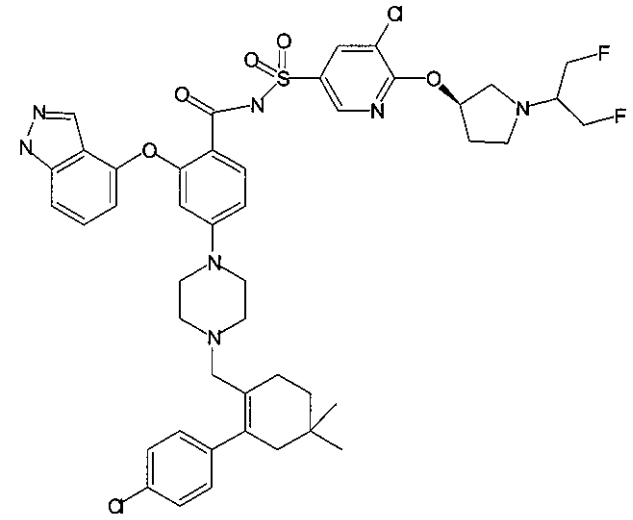


EXEMPLO 434A

(R)-5-cloro-6-(1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-ilóxi)piridina-3-sulfonamida

EXEMPLO 422B (278 mg) e 1,3-difluoropropan-2-ona (94 mg) foram suspensos em dicloroetano (10 ml). N,N-dimetilformamida (1,5 mL) foi adicionada gota a gota até uma suspensão cremosa branca seja formada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos seguida pela adição de triacetoxiborohidreto de sódio (424 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob vácuo, e o material bruto foi purificado com 2,5-5% de metanol/diclorometano para fornecer o composto do título.

ABS

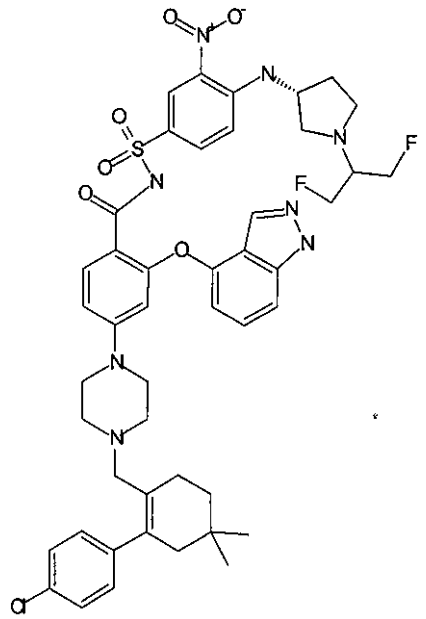


EXEMPLO 434B

N-{[5-cloro-6-({(3R)-1-[2-flúor-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}óxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

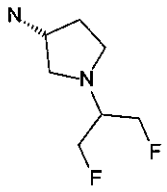
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 400E por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 434A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 12,96 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,72 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,09 (dd, 3,05Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,66 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 2,91 (m, 12H), 2,23 (m, 7H), 1,97 (s, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 435

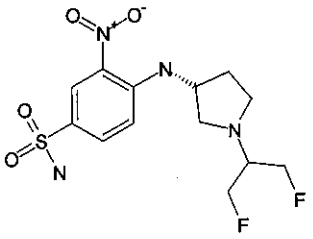
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-flúor-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 435A

(R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-amina

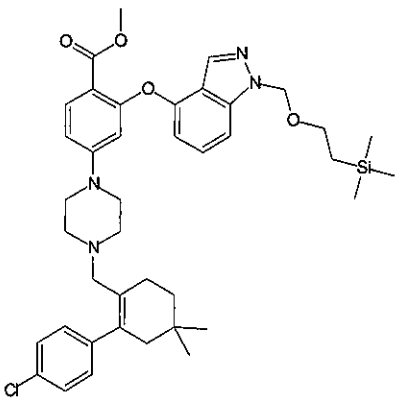
A uma solução de pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-tert-butila (0,500 g) e 1,3-difluoropropan-2-ona (0,278 g) em diclorometano (5 mL) foi adicionado triacetoxiborohidreto de sódio (0,853 g). Após agitar por uma hora, a reação foi resfriada bruscamente com solução de $NaHCO_3$ aquoso saturado (5 mL). A mistura foi extraída com diclorometano (25 mL), e a camada orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada. O resíduo resultante foi tratado com HCl (4,0M em 1,4-dioxano, 4 mL) e metanol (1 mL) e agitado por uma hora. A mistura foi concentrada para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 435B

(R)-4-(1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

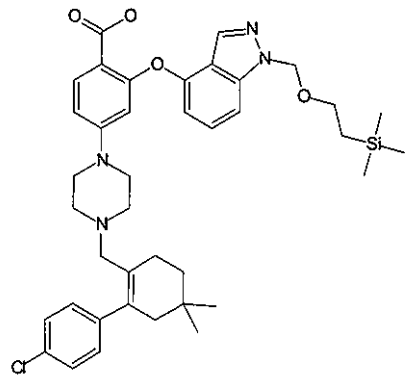
A 4-flúor-3-nitrobenzenossulfonamida (0,272 g) e EXEMPLO 435A (0,195 g) em tetrahidrofurano (3,0 mL) foi adicionada N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,512 mL) e a reação foi agitada em temperatura ambiente. Após agitar por seis horas, a reação foi concentrada, carregada em sílica-gel (Reveleris 40 g) e o produto eluído usando um gradiente de 25-100% de acetato de etila/hexanos durante 30 minutos para fornecer o composto do título.



EXEMPLO 435C

Metil éster de ácido 4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-4-ilóxi]-benzóico

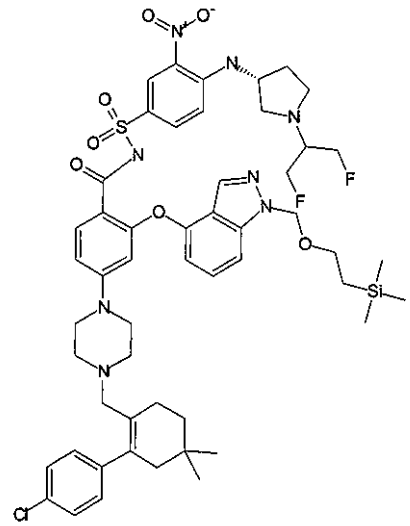
EXEMPLO 400D (1000 mg) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (12 mL) e hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 45 mg) foi adicionado. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos, 2-(trimetilsilil)cloreto de etoximetila (299 mg) foi adicionado, e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 45 minutos. A solução foi adicionada para água e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com salmoura, seco em sulfato de sódio anidro, filtrado, concentrado e purificado por cromatografia de coluna flash em sílica-gel usando 30-50% de acetato de etila em hexanos.



EXEMPLO 435D

Ácido 4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-4-ilóxi]-benzóico

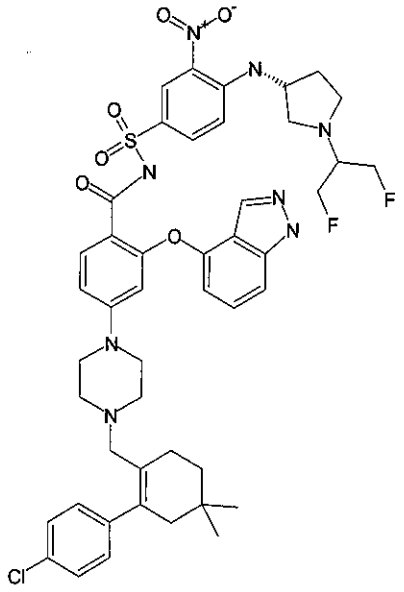
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 435C por EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.



EXEMPLO 435E

N-{4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-4-ilóxi]-benzoil}-4-[(R)-1-(2-flúor-1-fluorometil-etil)-pirrolidin-3-ilamino]-3-nitro-benzenossulfonamida

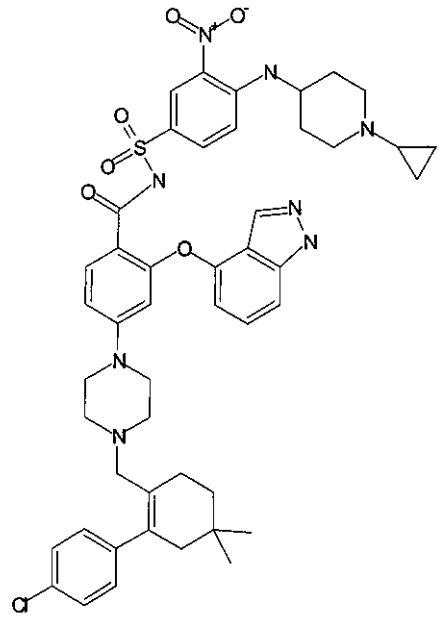
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 435D por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 435B por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 435F

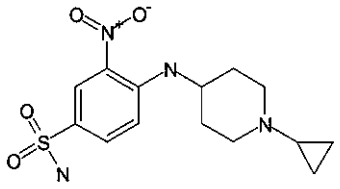
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-flúor-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

EXEMPLO 435E (103 mg) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (1,8 mL) e água (0,2 mL) e agitado em temperatura ambiente por 90 minutos. Os solventes foram removidos sob vácuo, o resíduo dissolvido em 1,4-dioxano (2 mL) e tratado com 1M de hidróxido de sódio (1 mL), e a solução agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A solução foi adicionada a uma solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado e extraída com diclorometano. O extrato foi lavado com salmoura, seco em sulfato de sódio anidro, filtrado, e o solvente removido sob vácuo. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,09 (bs, 1H), 8,37 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,58-7,45 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,17-7,03 (m, 4H), 6,95 (dd, 1H), 6,84-6,76 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,17 (t, 1H), 4,72 (d, 2H), 4,56 (d, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,17 (m, 4H), 3,12-3,03 (m, 2H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,86-2,73 (m, 4H), 2,40-2,14 (m, 6H), 1,97 (bs, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 436

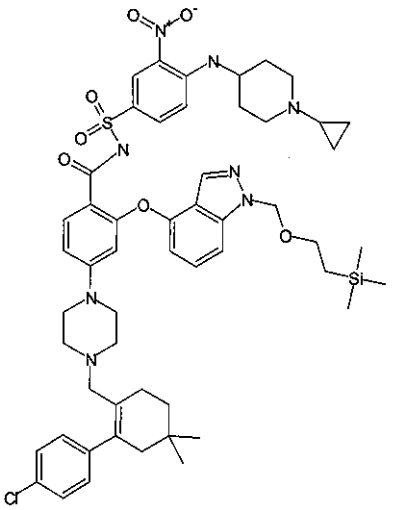
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 436A

4-(1-ciclopropil-piperidin-4-ilamino)-3-nitro-benzenossulfonamida

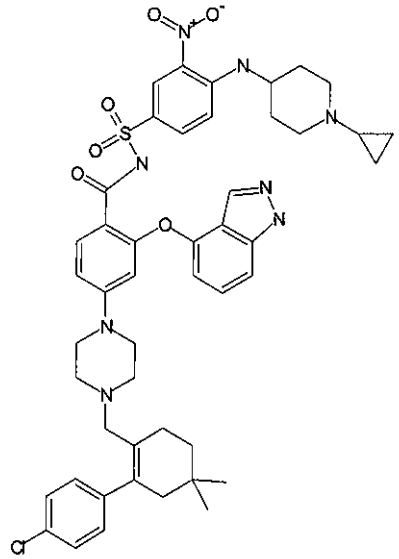
O composto do título foi preparado através da substituição de 1-ciclopropil-piperidin-4-ilamina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A.



EXEMPLO 436B

N-{4-{4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-4-ilóxi]-benzoil}-4-(1-ciclopropil-piperidin-4-ilamino)-3-nitro-benzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 435D por EXEMPLO 1E e EXEMPLO 436A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.

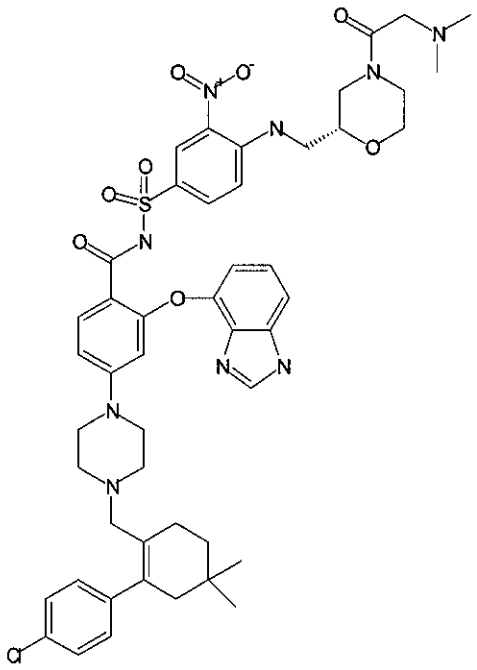


EXEMPLO 436C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

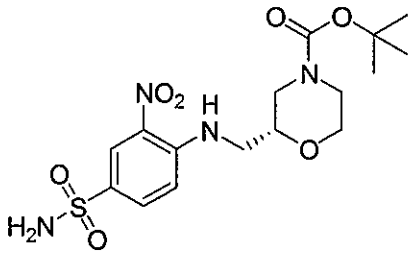
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 436B por EXEMPLO 435E no EXEMPLO 435F. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,05 (bs, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,77 (bs, 1H), 7,57 (td, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,09-7,03 (m, 4H), 6,98 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,48 (bs, 1H), 6,17 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,12 (bs, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,76 (bs, 2H), 2,21 (m, 8H), 1,97 (bs, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,46 (d, 2H), 0,35 (bs, 2H).

ABS



EXEMPLO 437

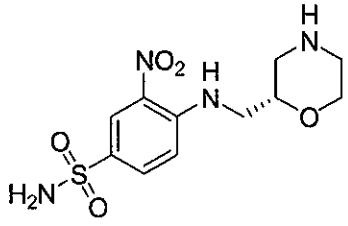
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida



EXEMPLO 437A

2-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolina-4-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila

O composto do título foi preparado através da substituição de 2-(aminometil)morfolina-4-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.

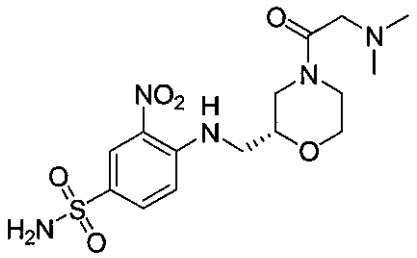


EXEMPLO 437B

(*S*)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 437A por

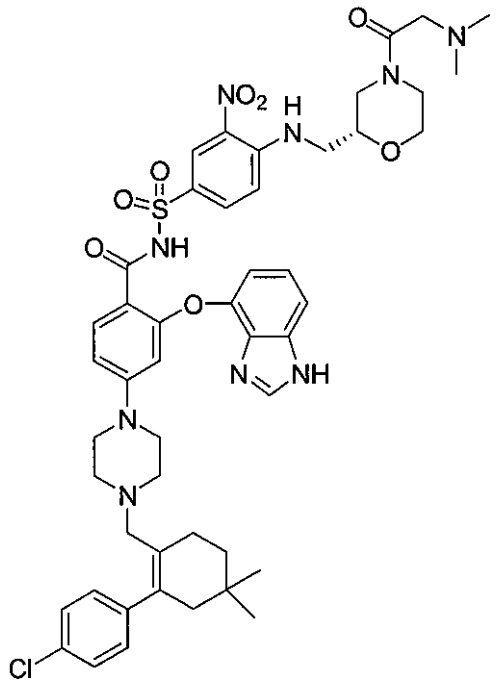
EXEMPLO 415A no EXEMPLO 415B.



EXEMPLO 437C

(*R*)-4-((4-(2-(dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 437B por EXEMPLO 423B no EXEMPLO 423C.

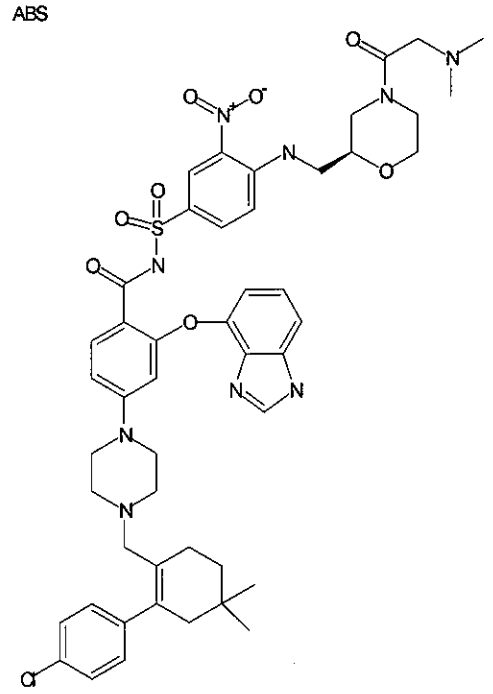


EXEMPLO 437D

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

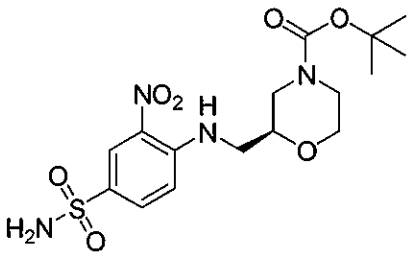
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 437C por EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 9,25 (s, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 4,75, 4,50 (dd, 1H), 4,33,4,02 (dd, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,65-3,40 (m, 3H), 3,33 (dd, 1H), 3,25-3,10 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,27-2,25 (m, 8H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 438

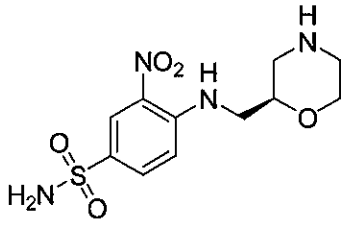
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida



EXEMPLO 438A

2-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolina-4-carboxilato de (*S*)-*tert*-butila

O composto do título foi preparado através da substituição de 2-(aminometil)morfolina-4-carboxilato de (*S*)-*tert*-butila por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.

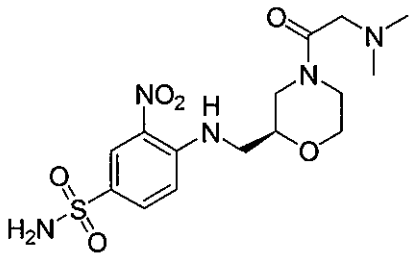


EXEMPLO 438B

(*R*)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 438A por

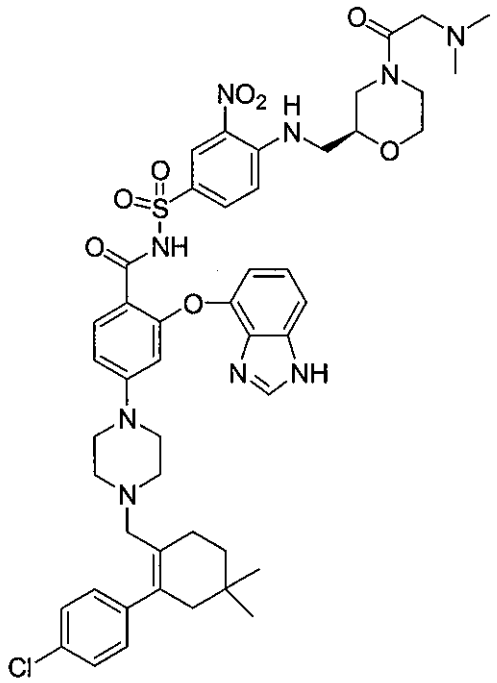
EXEMPLO 415A no EXEMPLO 415B.



EXEMPLO 438C

(*S*)-4-((4-(2-(dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenossulfonamida

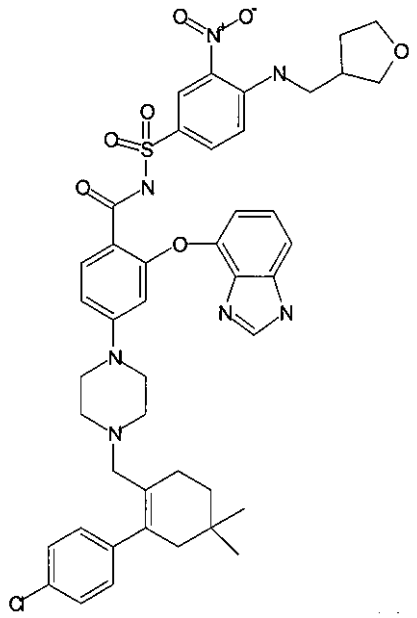
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 438B por EXEMPLO 423B no EXEMPLO 423C.



EXEMPLO 438D

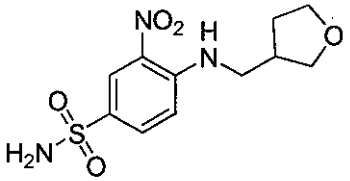
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 438C por EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 9,25 (s, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 4,75, 4,50 (dd, 1H), 4,33,4,02 (dd, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,65-3,40 (m, 3H), 3,33 (dd, 1H), 3,25-3,10 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,27-2,25 (m, 8H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 439

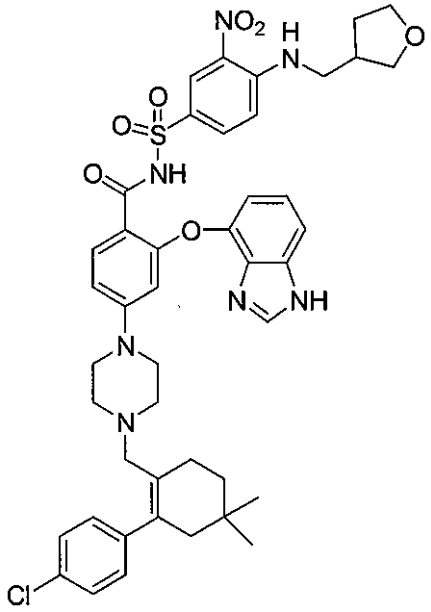
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 439A

3-nitro-4-((tetrahidrofuran-3-il)metilamino)benzenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de (tetrahidrofuran-3-il)metilamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.

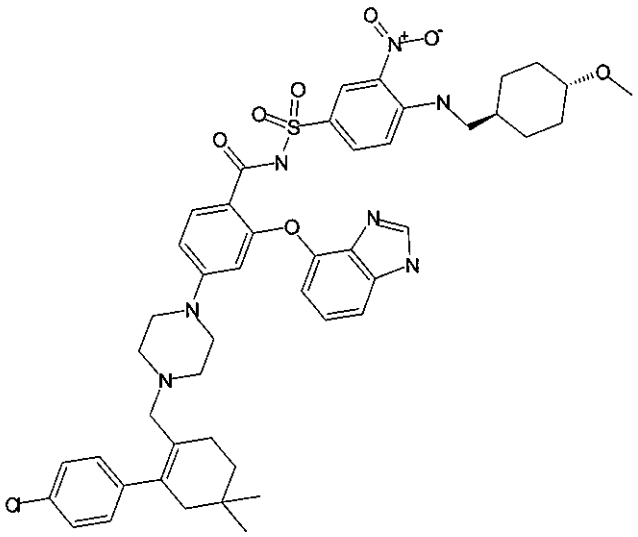


EXEMPLO 439B

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 439A por EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 9,26 (d, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,83-3,68 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 2,00-1,93 (m, 3H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

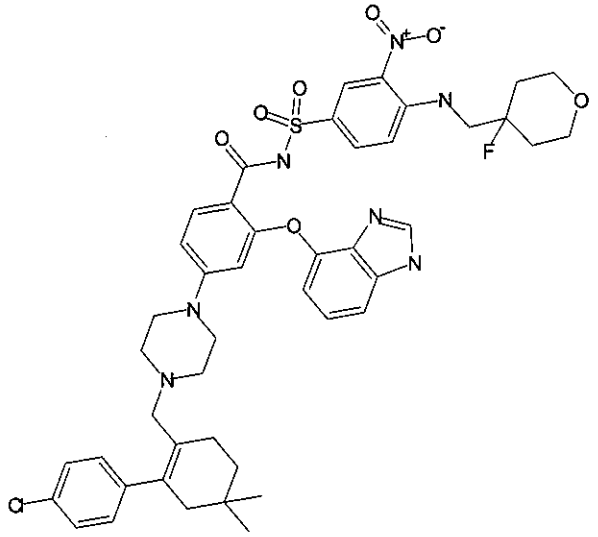
ABS



EXEMPLO 440

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

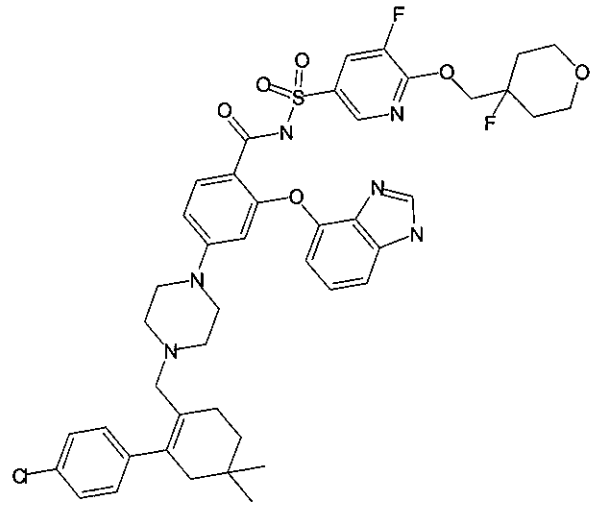
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 311B por EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) δ 9,29 (d, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,72 - 6,68 (m, 2H), 5,97 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,14 (t, 2H), 3,02 (m, 5H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,01 (m, 2H), 0,94(s, 6H).



EXEMPLO 441

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 409D por EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) δ 9,27 (d, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 3H), 6,70 (m, 2H), 6,49 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,76 - 3,69 (m, 3H), 3,65 (d, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,92 - 1,76 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

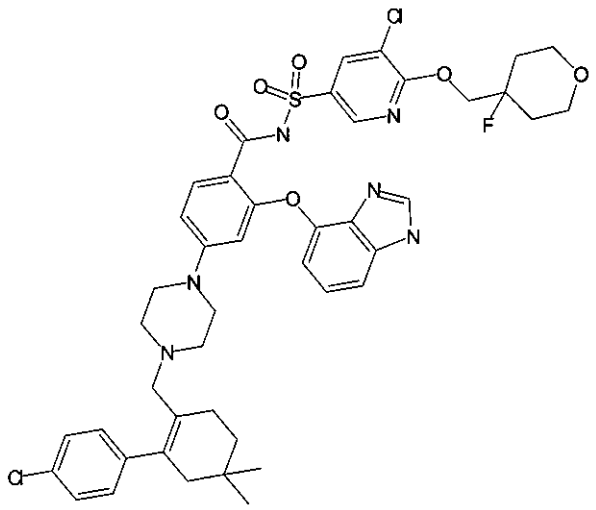


EXEMPLO 442

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-flúor-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 416D por

EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) δ 9,02 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,89 - 3,74 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,16 (m, 4H), 2,02 – 1,81 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

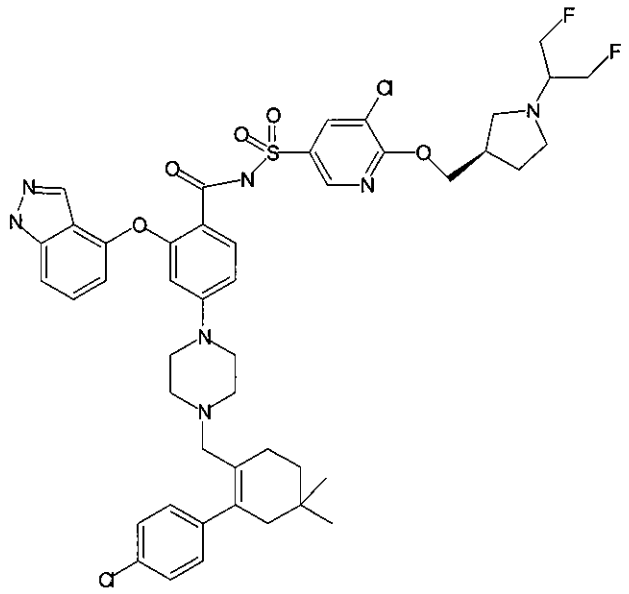


EXEMPLO 443

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida

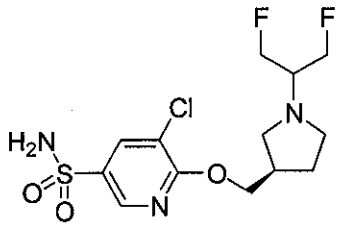
O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 404A por EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) δ 9,12 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,73 - 6,69 (m, 3H), 6,56 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,91 - 3,76 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,99 - 1,85 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 444

N-{[5-cloro-6-({(3R)-1-[2-flúor-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}metóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

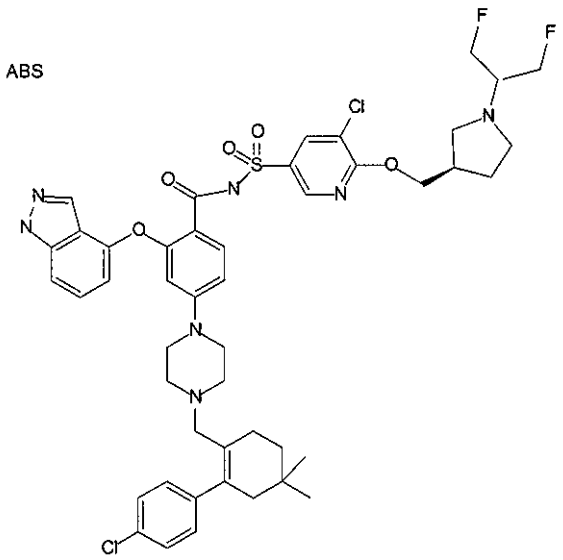


EXEMPLO 444A

(R)-5-cloro-6-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 445B por EXEMPLO 422B no EXEMPLO 434A.

ABS

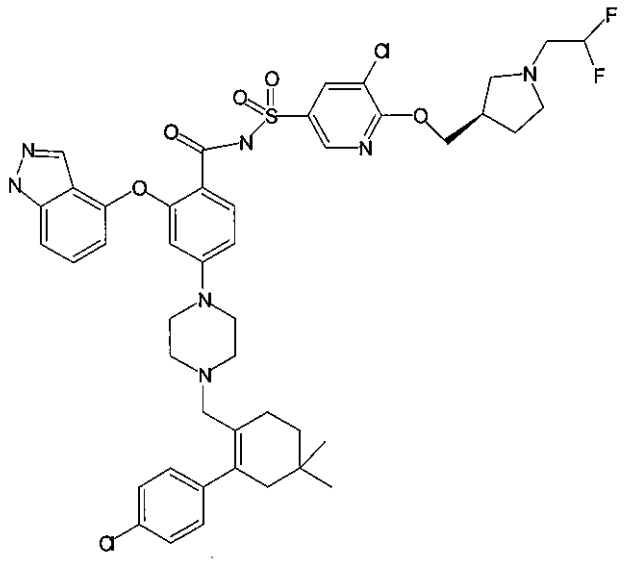


EXEMPLO 444B

N-{[5-cloro-6-({(3R)-1-[2-flúor-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}metóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 400E por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 444A por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 12,98 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,73 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,56 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,98 (m, 4H), 1,54 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

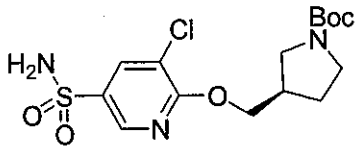
ABS



EXEMPLO 445

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-

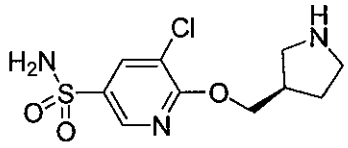
ilóxi)benzamida



EXEMPLO 445A

3-((3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-ilóxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-tert-butila

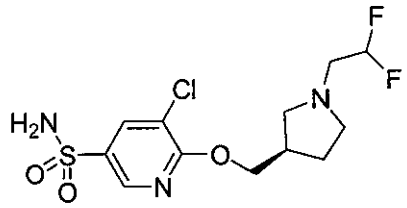
O composto do título foi preparado através da substituição de 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-tert-butila por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 387B.



EXEMPLO 445B

(R)-5-cloro-6-(pirrolidin-3-ilmetóxi)piridina-3-sulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 445A por EXEMPLO 422A no EXEMPLO 422B.

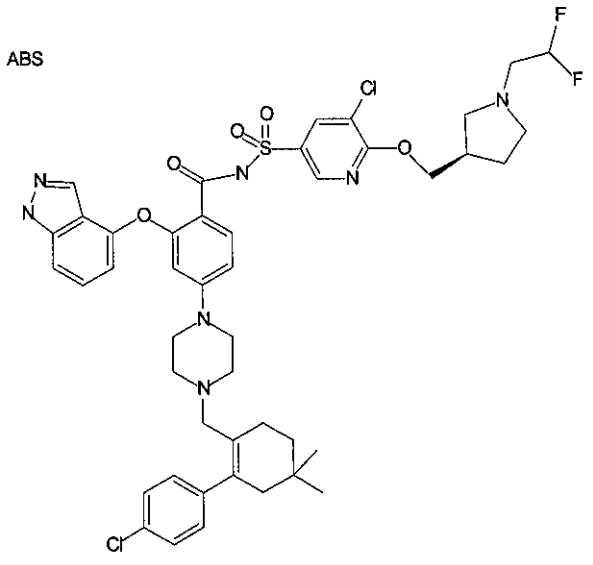


EXEMPLO 445C

(R)-5-cloro-6-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 445B por EXEMPLO 422B no EXEMPLO 422C.

ABS



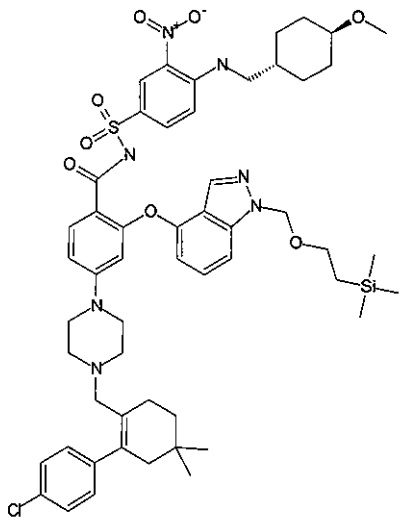
EXEMPLO 445D

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição de EXEMPLO 400E por EXEMPLO 26C e EXEMPLO 445C por EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 12,98 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,72 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,10 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,82 (m, 5H), 2,62 (m, 3H), 2,24 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EXEMPLO 446 Aaron Kunzer

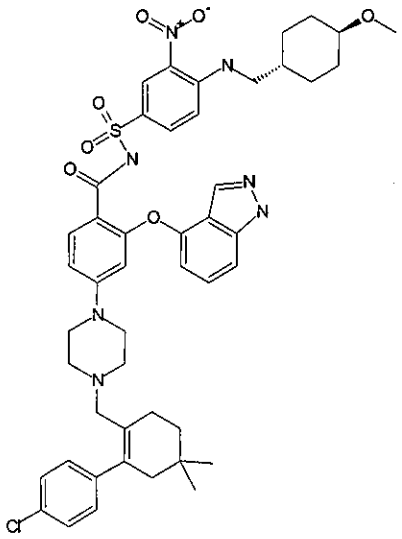
Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-[(4-{[(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 446A

2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-4-ilóxi]-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((trans-4-metoxiciclohexil)metilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

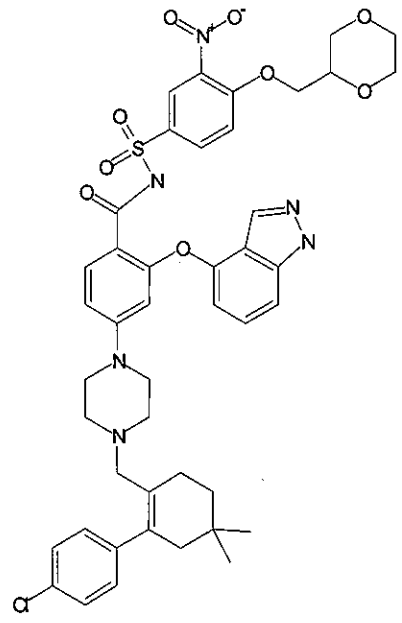
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 435D pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 311B pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 446B

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-[(4-{[(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

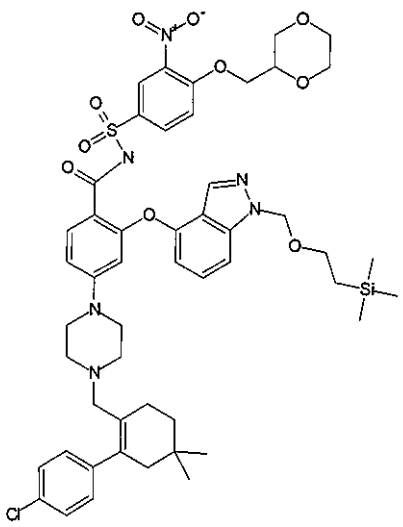
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 446A pelo EXEMPLO 435E no EXEMPLO 435F. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,08 (bs, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,17-3,00 (m, 5H), 2,78 (bs, 2H), 2,30-2,13 (m, 8H), 2,02 (m, 2H), 1,97, (bs, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 1,07 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 447

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-

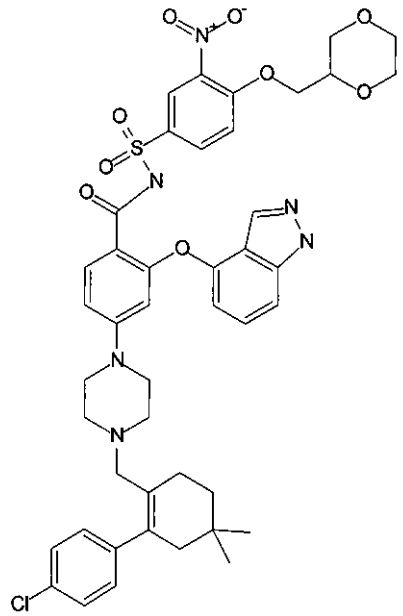
dioxan-2-ilmetóxi)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 447A

N-{4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-4-ilóxi]-benzoil}-4-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-3-nitrobezenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 435D pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 297A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.

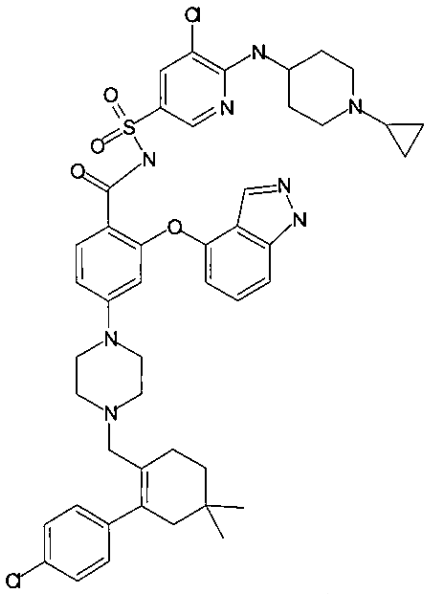


EXEMPLO 447B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

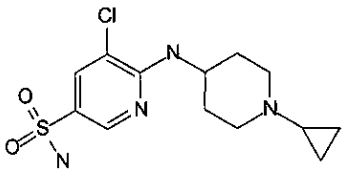
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 447A pelo

EXEMPLO 435E no EXEMPLO 435F. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,04 (bs, 1H), 8,07 (bs, 1H), 7,78 (t, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,48 (bs, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,92-3,76 (m, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,48 (td, 2H), 3,14 (bs, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,38-2,13 (m, 6H), 1,97 (bs, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 448

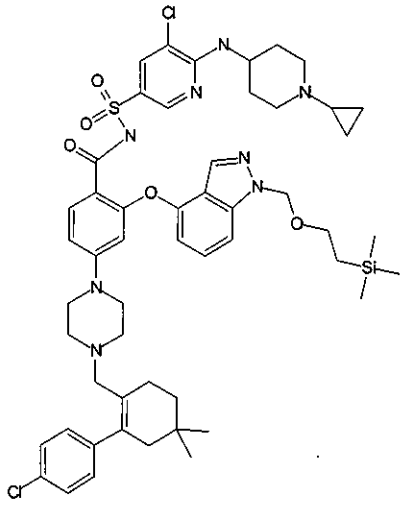
N-({5-cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 448A

Amida de ácido 5-cloro-6-(1-ciclopropil-piperidin-4-ilamino)-piridina-3-sulfônico

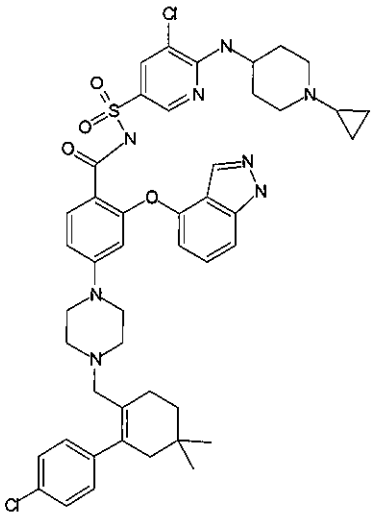
O composto do título foi preparado através da substituição de 1-ciclopropil-piperidin-4-ilamina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina e EXEMPLO 387A por 4-cloro-3-nitrobezenossulfonamida no EXEMPLO 189A.



EXEMPLO 448B

4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-4-ilóxi]-benzoilamida de ácido 5-Cloro-6-(1-ciclopropil-piperidin-4-ilamino)-piridina-3-sulfônico

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 435D pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 448A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.

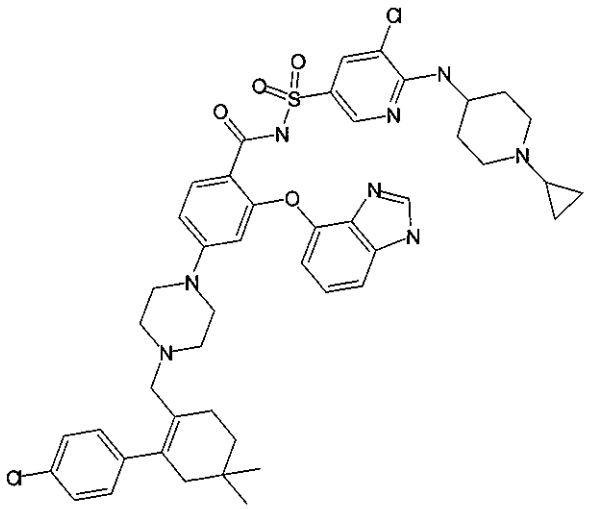


EXEMPLO 448C

N-({5-cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

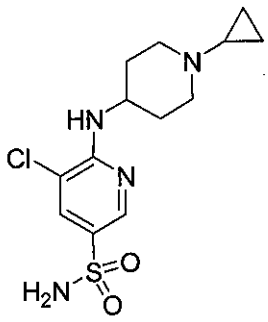
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 448B pelo EXEMPLO 435E no EXEMPLO 435F. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,03 (bs, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,79 (bs, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,43 (bs, 1H), 6,19 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,75 (bs, 2H), 2,37-2,10 (m, 9H), 1,97 (bs, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,40 (t, 2H),

0,93 (s, 6H), 0,42 (d, 2H), 0,33 (bs, 2H).



EXEMPLO 449

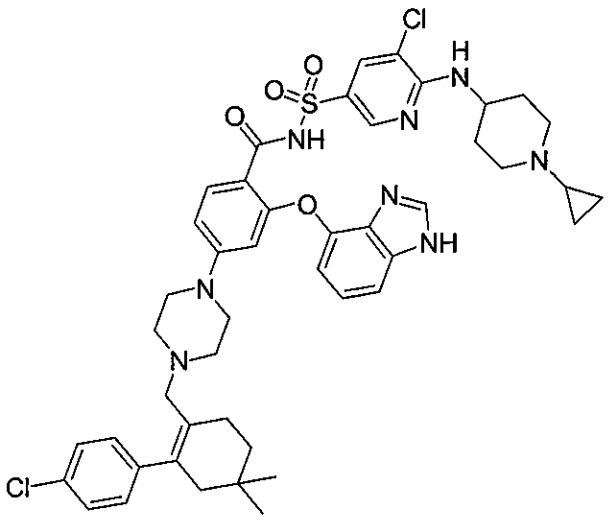
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida



EXEMPLO 449A

5-cloro-6-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)piridina-3-sulfonamida

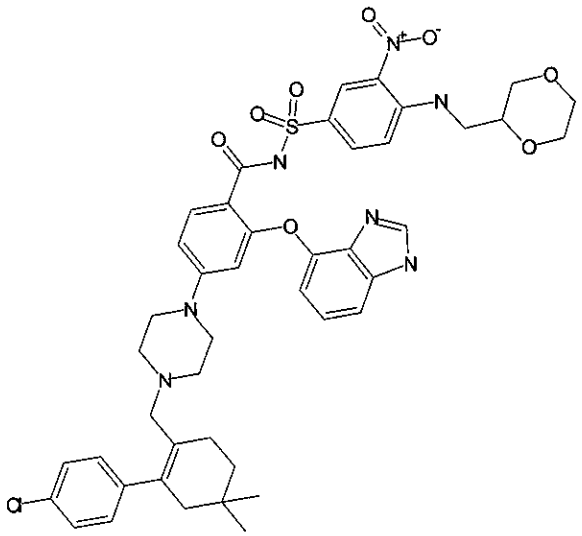
Uma mistura do EXEMPLO 387A (0,4 g), 1-ciclopropilpiperidin-4-amina (0,3 g) e N,N-diisopropiletilamina (0,37 mL) em dioxano (3 mL) foi aquecida a 100° C por 18 horas. O produto bruto foi isolado por concentração e foi purificado em sílica gel, que foi eluído com acetato de etila para dar o composto do título.



EXEMPLO 449B

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 449A pelo EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) □ 9,22 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 5,35 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,04 – 2,95 (m, 6H), 2,77 (s, 2H), 2,29 - 2,24 (m, 4H), 2,14 (m, 4H), 2,03 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,35 (m, 4H).

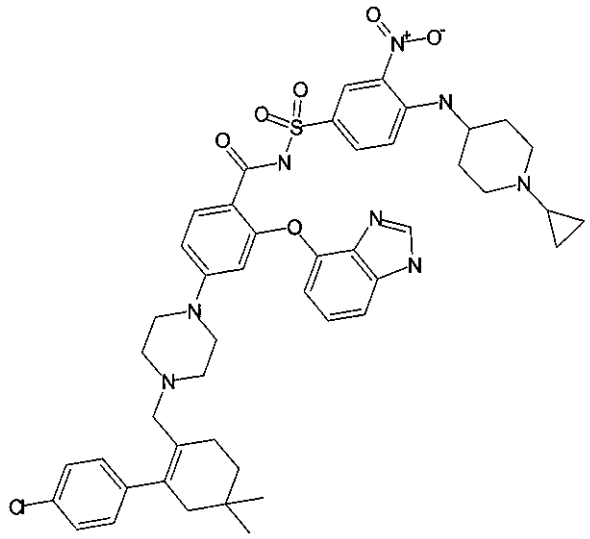


EXEMPLO 450

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

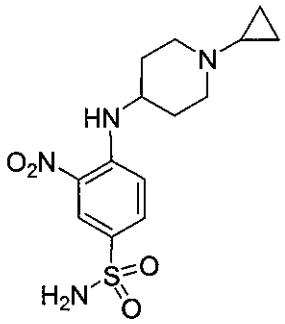
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 336A pelo EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-$d_5$5) □ 9,24 (m, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,21 (m, 1H),

7,11 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,33 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,51 - 3,36 (m, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 451

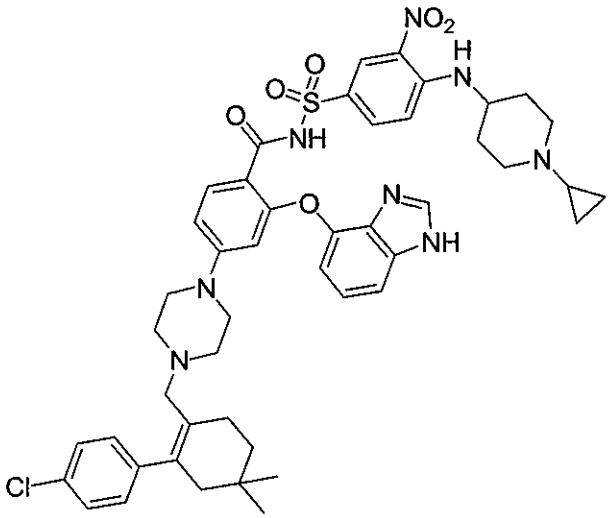
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 451A

4-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobezenossulfonamida

A uma solução de 4-flúor-3-nitrobezenossulfonamida (1,26 g) e 1-ciclopropilpiperidin-4-amina (0,802 g) em tetrahidrofurano (20 mL) foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (2,22 g) e 4-dimetilaminopiridina (35 mg). A mistura foi aquecida em refluxo por 18 horas e, quando resfriada, foi diluída com acetato de etila (200 mL) e $NaHCO_3$ aquoso. O produto bruto foi isolado por concentração da camada orgânica e foi purificado em sílica gel, que foi eluído com 5% amônia metanólica em cloreto de metileno para dar o composto do título.

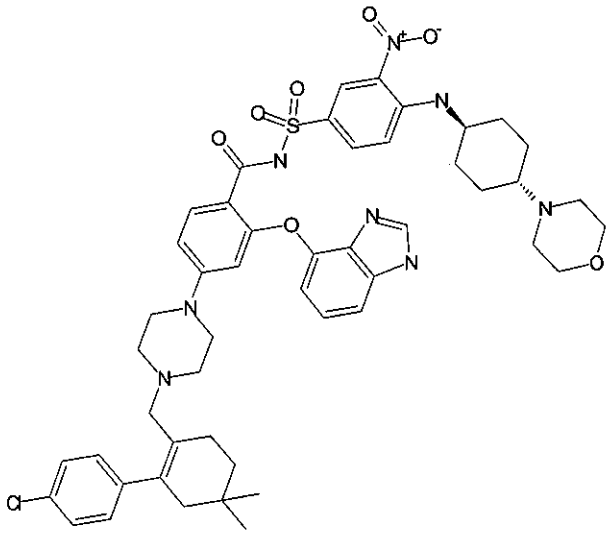


EXEMPLO 451B

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 451 A pelo EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) □ 9,26 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,72 - 6,67 (m, 2H), 5,48 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,98 - 1,91 (m, 4H), 1,56 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,42 (m, 4H).

ABS

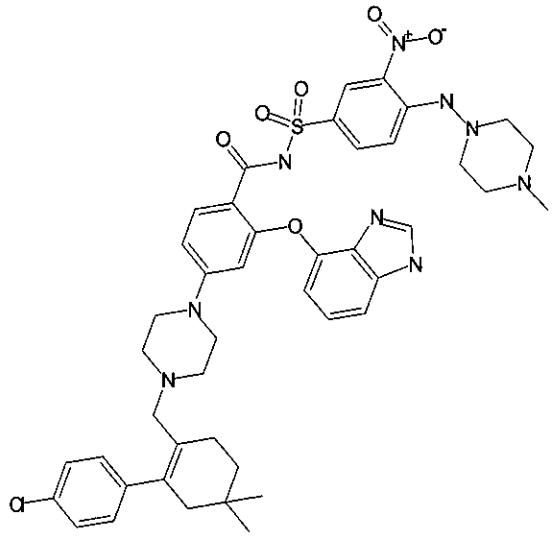


EXEMPLO 452

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 204A pelo EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) □ 9,27 (m, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,42 (dd, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,43 (d, 2 H), 7,25 (m, 1 H),

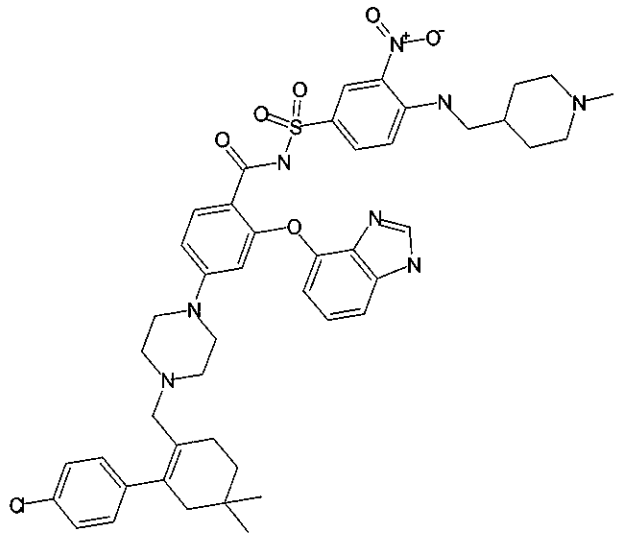
7,17 (m, 1 H), 7,07 (d, 2 H), 6,95 (d, 1 H), 6,71 (d, 2 H), 6,33 (m, 2 H), 3,76 (m, 4 H), 3,40 (m, 1 H), 3,03 (m, 4 H), 2,76 (s, 2 H), 2,52 (m, 4 H), 2,25 (m, 3 H), 2,14 (m, 4 H), 2,07 (m, 2 H), 1,97 (m, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 1,42 - 1,21 (m, 6 H), 0,94 (s, 6 H).



EXEMPLO 453

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 174A pelo EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) □ 9,25 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,72 - 6,67 (m, 2H), 6,36 (m, 1H), 2,02 (m, 4H), 2,93 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,74 - 2,61 (m, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,16 - 2,10 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



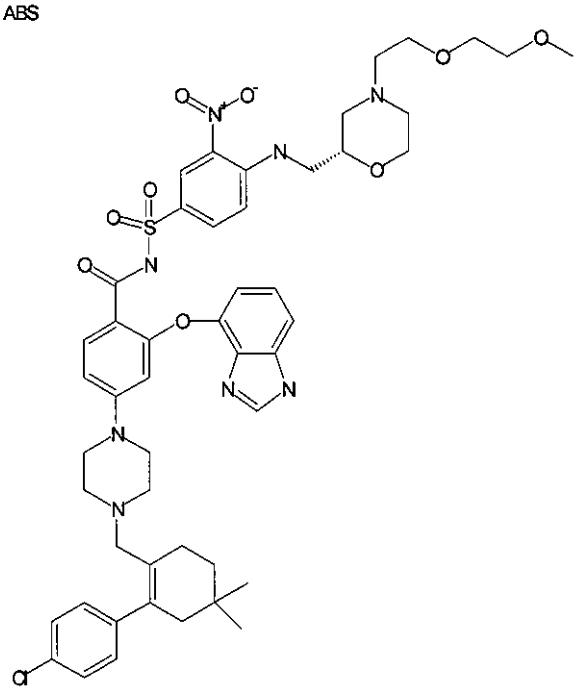
EXEMPLO 454

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-

il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

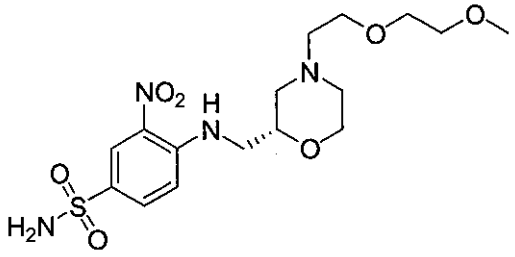
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 88A pelo EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) □ 9,28 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,73 - 6,69 (m, 2H), 5,86 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,01 - 3,04 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,25 (m, 5H), 2,14 (m, 4H), 1,96 - 1,97 (s, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 455

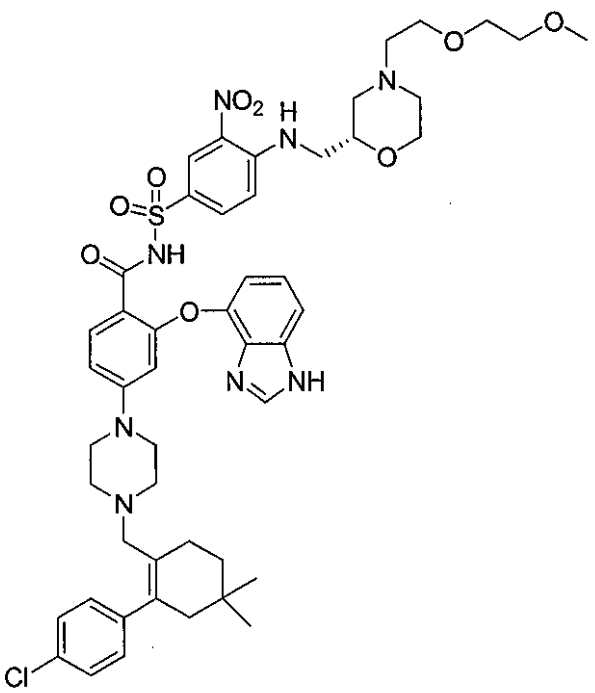
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({(2R)-4-[2-(2-metoxietóxi)etil]morfolin-2-il}metil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 455A

(*R*)-4-((4-(2-(2-metoxietóxi)etil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobezenossulfonamida

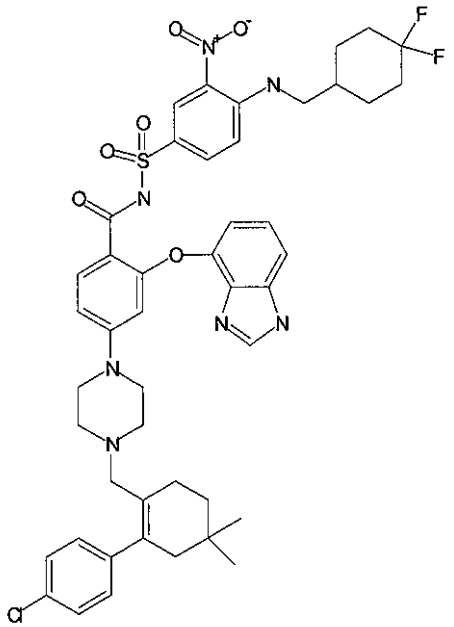
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 437B pelo EXEMPLO 415B e brometo de 2-(2-metoxietóxi)etila por iodeto de 2,2-difluoroetila no EXEMPLO 415C.



EXEMPLO 455B

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({(2R)-4-[2-(2-metoxietóxi)etil]morfolin-2-il}metil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

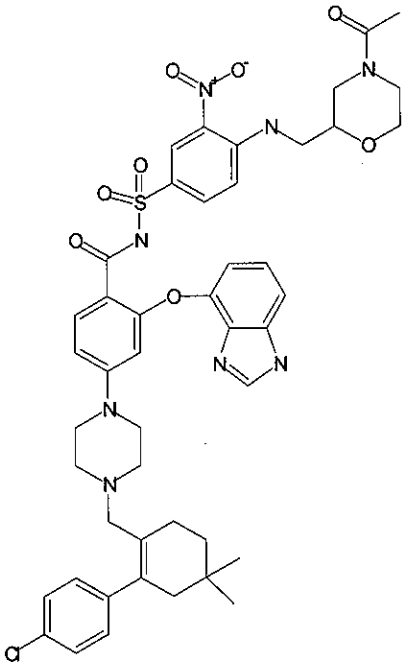
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 455A pelo EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 9,24 (d, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,93-3,86 (m, 2H), 3,72-3,61 (m, 5H), 3,53 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,95 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (d, 1H), 2,69 (t, 2H), 2,27-2,10 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 456

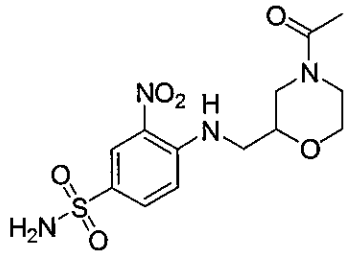
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 412C pelo EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 9,29 (d, 1H), 8,73 (t, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 3,22 (t, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,85-1,70 (m, 5H), 1,38 (t, 2H), 1,36-1,33 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 457

N-[(4-{[(4-acetilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida

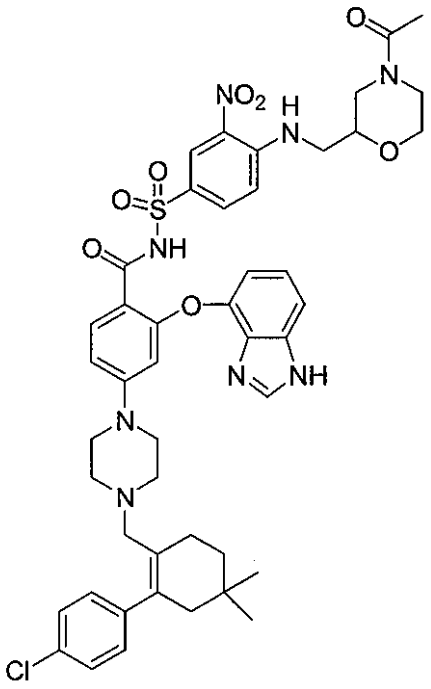


EXEMPLO 457A

4-((4-acetilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobezenossulfonamida

Uma solução do EXEMPLO 415B (145 mg) e *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (120 µl) em diclorometano anidro (5 mL) e N,N-dimetilformamida (2 mL) foi resfriada com um banho de gelo e anidrido acético (56 µl) foi adicionado em gotas. A mistura foi agitada em

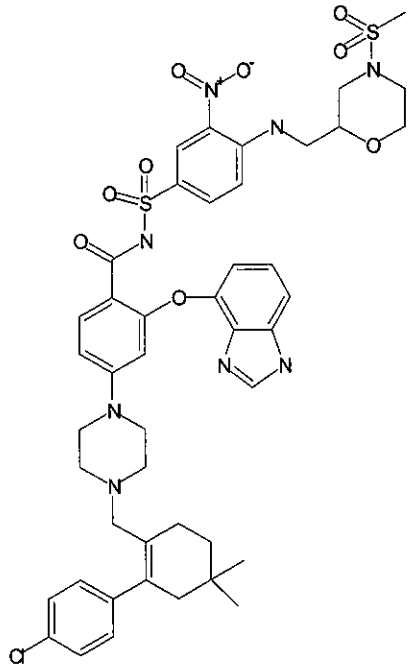
temperatura ambiente por 3 horas e concentrada para secagem. O resíduo foi triturado com água. O sólido resultante foi seco sob vácuo para dar o composto do título.



EXEMPLO 457B

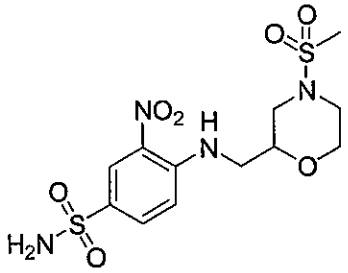
N-[(4-{[(4-acetilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 457A pelo EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 9,24 (d, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,72 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 4H), 3,06 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,18-2,13 (m, 5H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 458

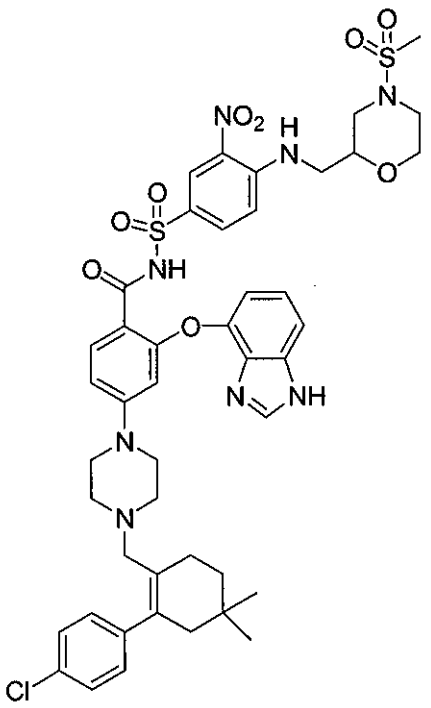
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(metilsulfonil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida



EXEMPLO 458A

4-((4-(metilsulfonil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobezenossulfonamida

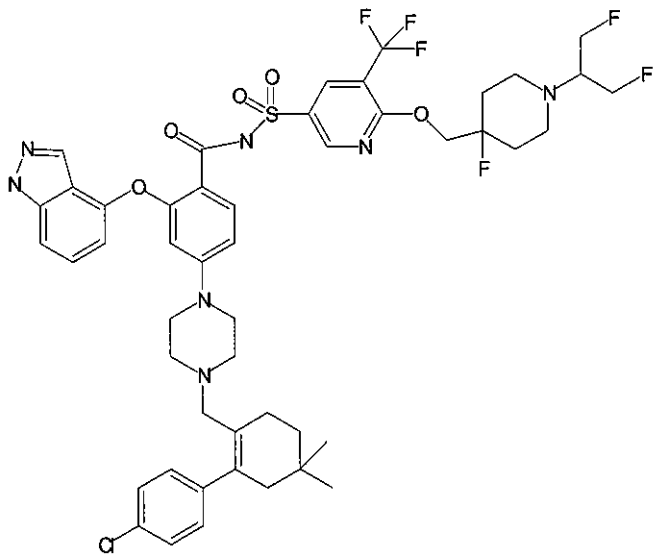
O composto do título foi preparado através da substituição de cloreto de metanossulfonila por anidrido acético no EXEMPLO 457A.



EXEMPLO 458B

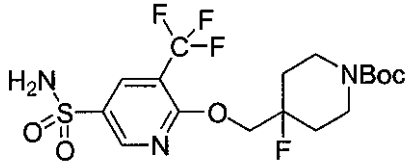
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(metilsulfonil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 458A pelo EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 9,23 (d, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 3H), 3,68-3,59 (m, 3H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,06-3,02 (m, 7H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 459

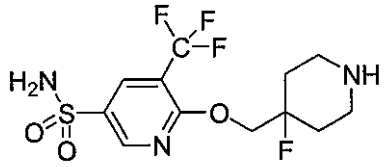
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-({4-flúor-1-[2-flúor-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}metóxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 459A

4-flúor-4-((5-sulfamoil-3-(trifluorometil)piridin-2-ilóxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila

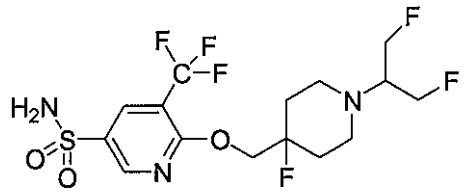
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 410E pelo EXEMPLO 329A e EXEMPLO 419A por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 459B

6-((4-fluoropiperidin-4-il)metóxi)-5-(trifluorometil)piridina-3-sulfonamida

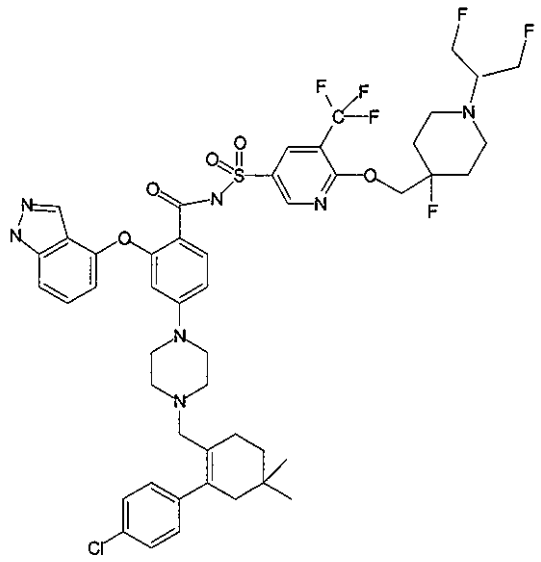
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 459A pelo EXEMPLO 422A no EXEMPLO 422B.



EXEMPLO 459C

6-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metóxi)-5-(trifluorometil)piridina-3-sulfonamida

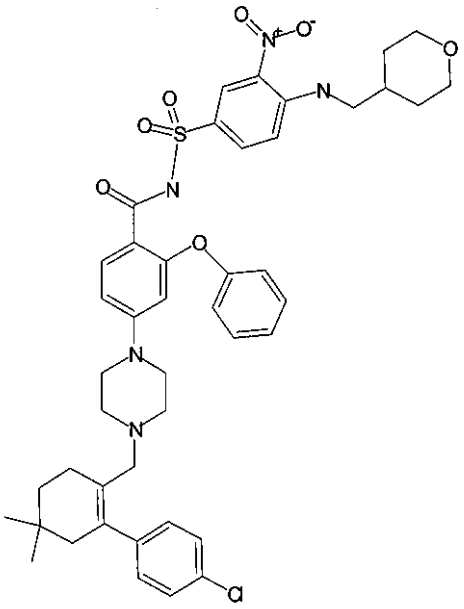
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 459B pelo EXEMPLO 422B no EXEMPLO 434A.



EXEMPLO 459D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-({4-flúor-1-[2-flúor-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}metóxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

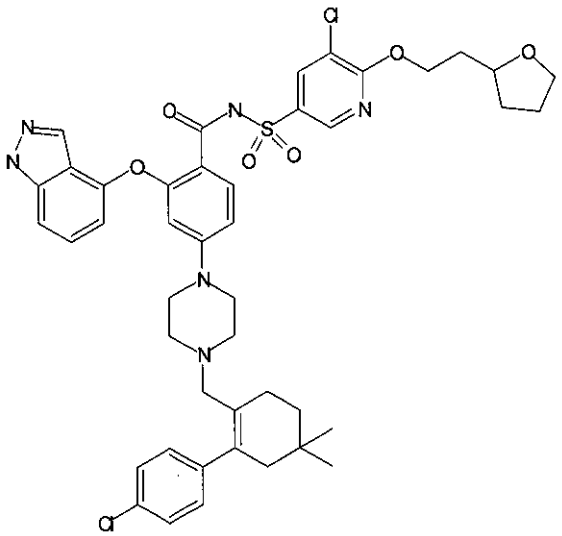
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 400E pelo EXEMPLO 26C e EXEMPLO 459C pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 12,94 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,06 (t, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,55 (d, 2H), 4,47 (d, 2H), 3,07 (m, 5H), 2,74 (m, 6H), 2,19 (m, 6H), 1,90 (m, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 460

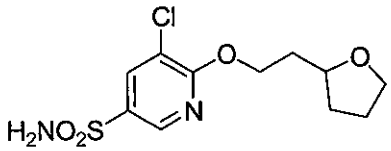
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

O composto do título foi preparado conforme descrito no EXEMPLO 177 através da substituição do EXEMPLO 26C com EXEMPLO 18G. ^{1}H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 12,87 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,81 - 7,91 (m, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,00 - 7,11 (m, 5H), 6,73 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,20 - 3,30 (m, 4H), 3,04 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,81 - 1,92 (m, 1H), 1,55 - 1,66 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,17 - 1,32 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 461

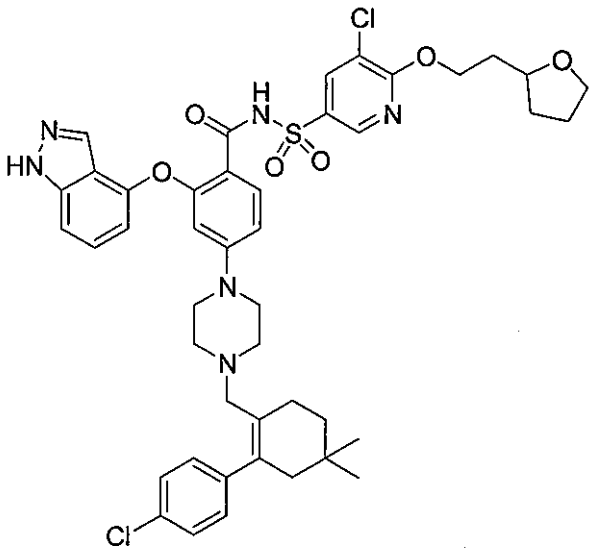
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(2-tetrahidrofurano-2-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 461A

5-cloro-6-(2-(tetrahidrofurano-2-il)etóxi)piridina-3-sulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 387A pelo EXEMPLO 329A e 2-(tetrahidrofurano-2-il)etanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 329B.

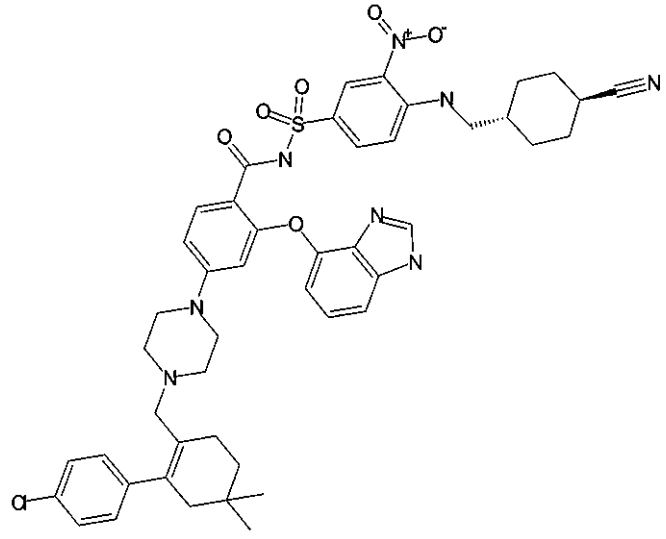


EXEMPLO 461B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(2-tetrahidrofurano-2-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

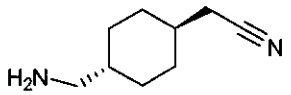
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 461A pelo EXEMPLO 1F e EXEMPLO 400E pelo EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177C. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,08 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,17 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,03-7,10 (m, 4H), 6,79 (dd, J = 9, 2,29 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 4,41-4,47 (m, 2H), 3,91-3,94 (m, 1H), 3,71-3,80 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 2H), 3,25 (br s, 2H), 2,33 (br s, 2H), 2,16-2,18 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 5H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,47-1,53 (m, 1H), 1,42 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 462

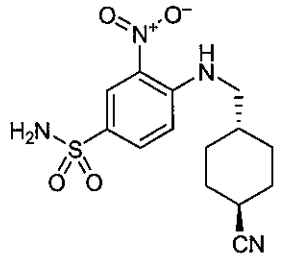
Trans-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-cianociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 462A

2-(trans-4-(aminometil)ciclohexil)acetonitrila

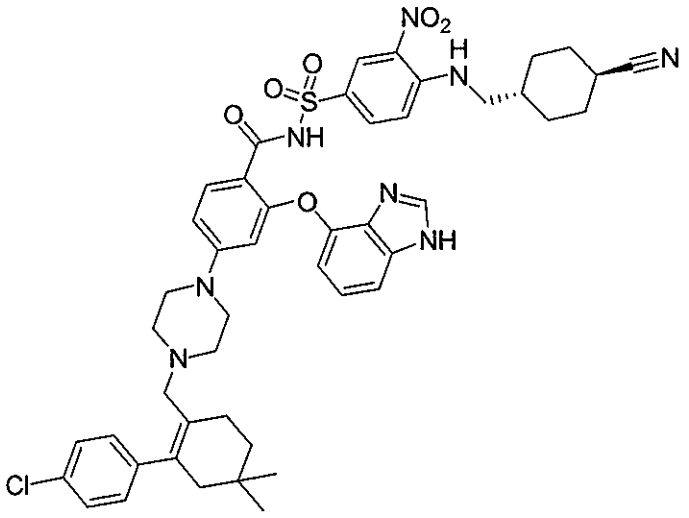
A uma solução de (trans-4-(cianometil)ciclohexil)metilcarbamato de terc-butila (500 mg) em diclorometano (5 mL) foi lentamente adicionado ácido trifluoroacético (3 mL) a 0°C. A mistura foi aquecida para temperatura ambiente, agitada por 1 hora. O composto do título foi obtido por concentração.



EXEMPLO 462B

4-((trans-4-cianociclohexil)metilamino)-3-nitrobezenossulfonamida

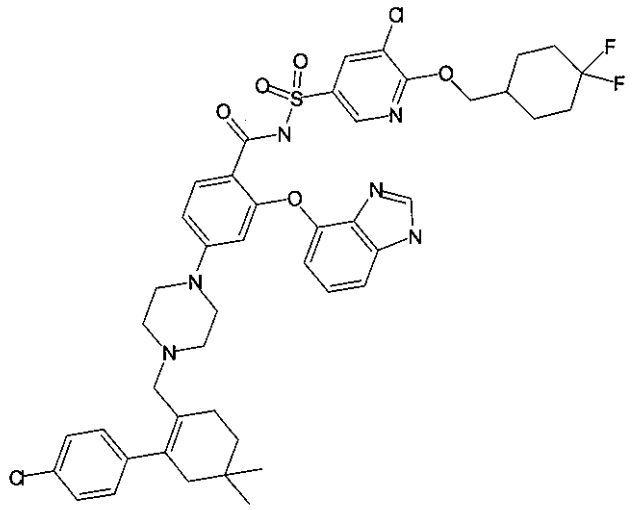
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 462A por (tetrahidropiran-4-il)metilamina no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 462C

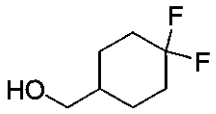
Trans-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-cianociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 462B pelo EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) □ 9,29 (d, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,73 - 6,68 (m, 2H), 5,24 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,99 – 1,94 (m, 4H), 1,77 (m, H), 1,59 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,99 - 0,90 (m, 8H).



EXEMPLO 463

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida



EXEMPLO 463A

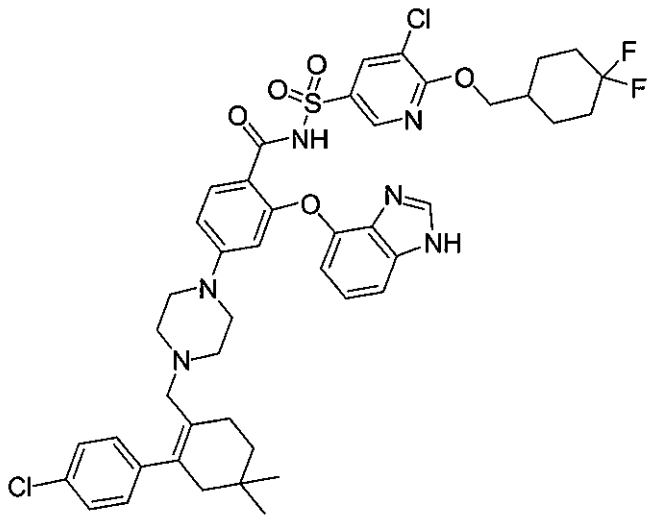
(4,4-difluorociclohexil)metanol

A uma pasta fluida de hidreto de lítio e alumínio (0,24 g) em éter de dietila (15 mL) foi adicionado em gotas 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de etila (1,0 g) em éter de dietila (2 mL). A reação foi aquecida em refluxo sob nitrogênio por 4 horas. A reação foi resfriada para 0° C, seguida pela cuidadosa adição de água (0,24 mL), 4*N* NaOH aquoso (0,24 mL), e água (0,72 mL). A reação foi diluída com éter de dietila (40 mL) e agitada com sulfato de sódio por 30 minutos. A mistura foi filtrada através de terra diatomácea e o filtrado foi concentrado para prover o composto do título.

EXEMPLO 463B

5-cloro-6-((4,4-difluorociclohexil)metóxi)piridina-3-sulfonamida

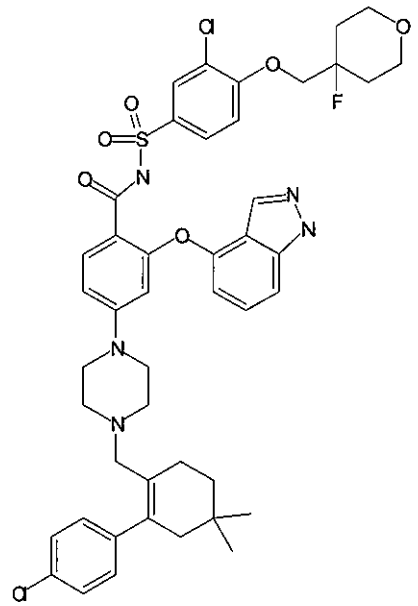
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 463A por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol e EXEMPLO 387A pelo EXEMPLO 329A no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 463C

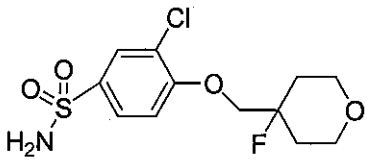
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 463B pelo EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) □ 9,15 (d, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,70 (m, 2H), 5,45(m, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,16 - 2,08 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,86 - 1,68 (m, 5H), 1,47 - 1,36 (m, 4H), 0,94 (m, 6H).



EXEMPLO 464

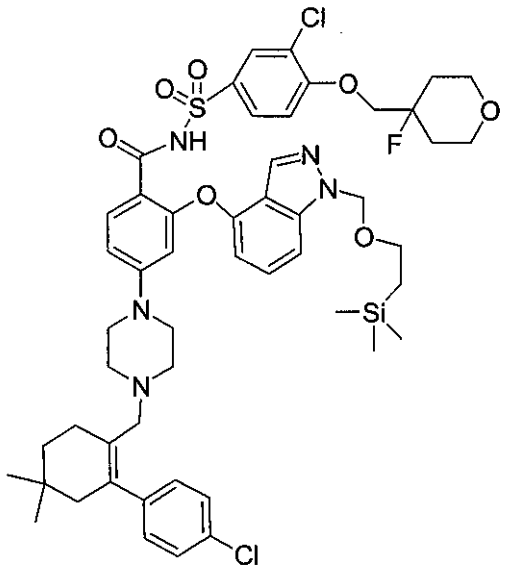
N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 464A

3-cloro-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)bezenossulfonamida

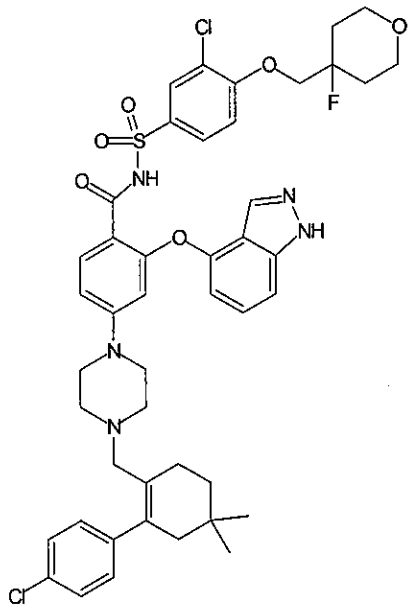
O composto do título foi preparado através da substituição do 3,4-diclorobezenossulfonamida pelo EXEMPLO 329A e EXEMPLO 306C por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 464B

N-(3-cloro-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)fenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

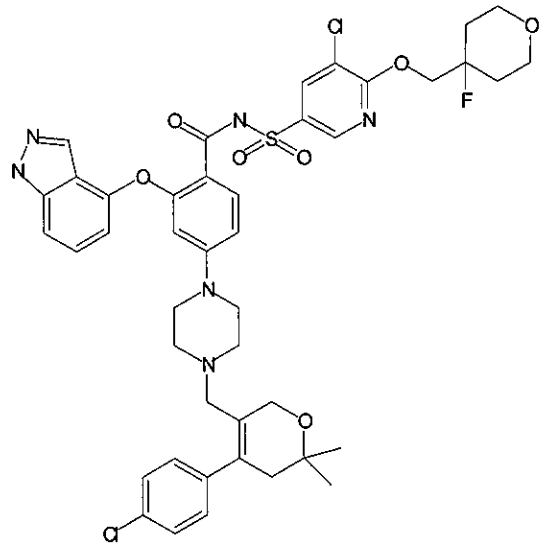
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 435D pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 464A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 464C

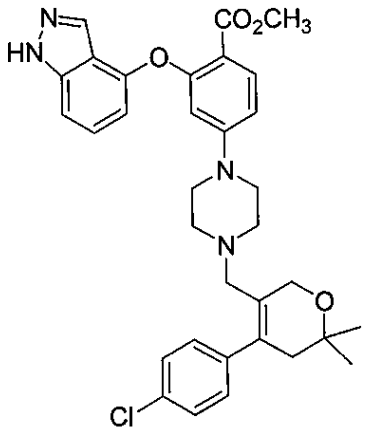
N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 464B pelo EXEMPLO 435E no EXEMPLO 435F. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 11,74 - 11,31 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,22 - 7,09 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,79 (d, 2H), 3,62 (dd, 2H), 3,17 (s, 4H), 2,77 (d, 2H), 2,22 (d, 6H), 1,88 (dd, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 465

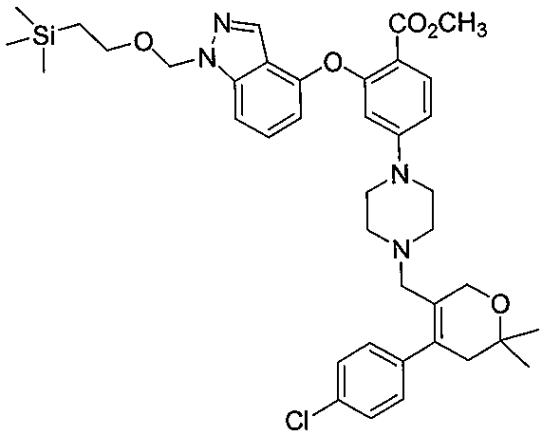
N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 465A

2-(1H-indazol-4-ilóxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metila

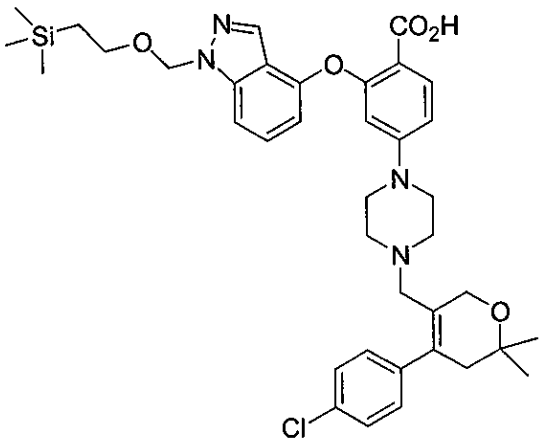
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 400C por piperazina-1-carboxilato de terc-butila e EXEMPLO 145E pelo EXEMPLO 27C no EXEMPLO 1A.



EXEMPLO 465B

4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-indazol-4-ilóxi)benzoato de metila

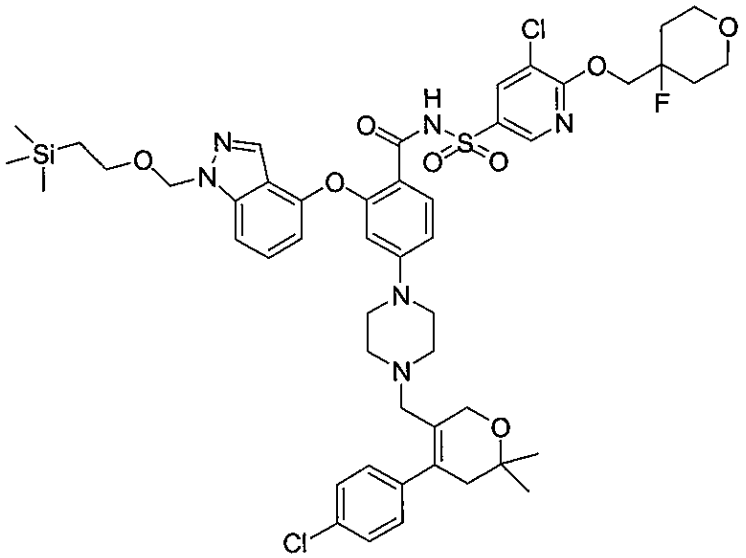
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 465A pelo EXEMPLO 400D no EXEMPLO 435C.



EXEMPLO 465C

ácido 4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-indazol-4-ilóxi)benzóico

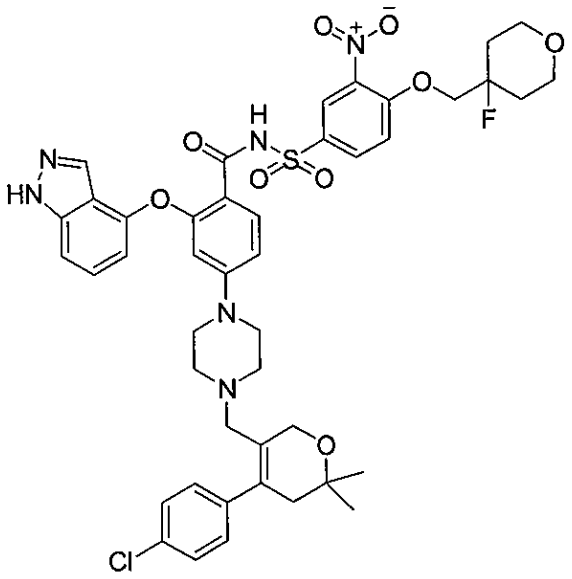
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 465B pelo EXEMPLO 175D no EXEMPLO 175E.



EXEMPLO 465D

N-(5-cloro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

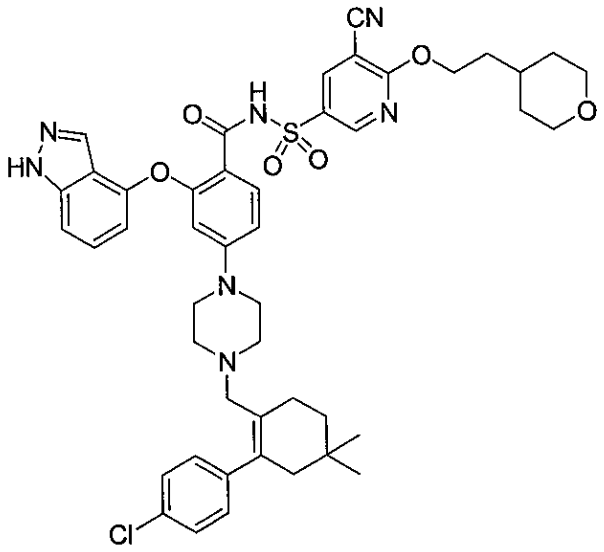
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 465C pelo EXEMPLO 27G e EXEMPLO 404A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 27H.



EXEMPLO 465E

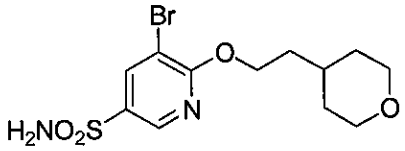
N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 465D pelo EXEMPLO 435E no EXEMPLO 435F, exceto aqui o composto final foi purificado por HPLC preparativa usando uma coluna C18, 250 x 50 mm, 10□, e eluindo com um gradiente de 20-100% CH_3CN vs. 0,1% ácido trifluoroacético em água, seguido por cromatografia de coluna eluindo com 98/2 diclorometano/metanol. ^1H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,13 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,52 (d, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,20 (v br m, 4H), 2,98 (v br s, 2H), 2,35 (v br m, 4H), 2,18 (s, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,20 (s, 6H).



Exemplo 466

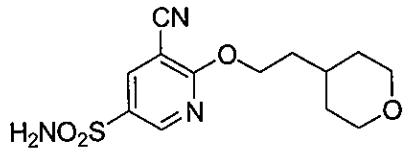
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-ciano-6-(2-tetrahidro-2*H*-piran-4-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 466A

5-bromo-6-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etóxi)piridina-3-sulfonamida

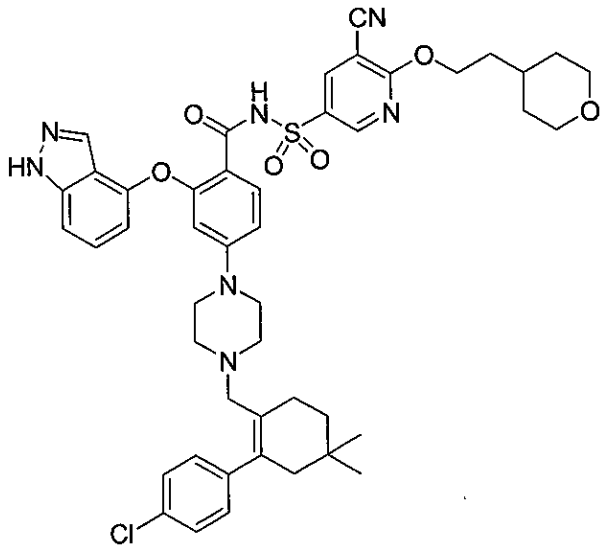
O composto do título foi preparado através da substituição de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 466B

5-ciano-6-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etóxi)piridina-3-sulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 466A pelo EXEMPLO 329A no EXEMPLO 333A.

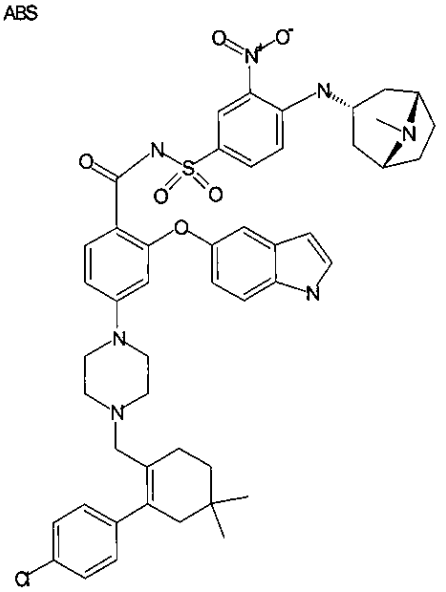


EXEMPLO 466C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-ciano-6-(2-tetrahidro-2*H*-piran-4-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-indazol-4-ilóxi)benzamida

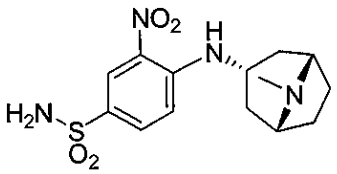
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 466B pelo EXEMPLO 1F e EXEMPLO 400E pelo EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177C. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,04 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,01-7,08 (m, 4H), 6,76 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,47 (t, 2H), 3,81-3,85 (m, 2H), 3,71-3,80 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 5H), 1,42 (t, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 467

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-{[(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

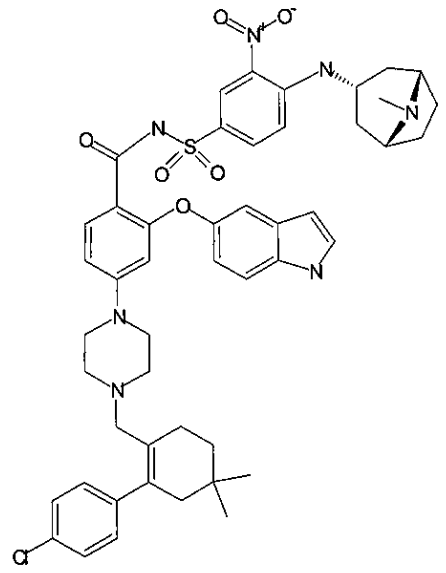


EXEMPLO 467A

4-((1R,3R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-ilamino)-3-nitrobezenossulfonamida

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de (1R,3R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-amina por 1-(2-metóxi-etil)-piperidin-4-ilamina no EXEMPLO 189A.

ABS

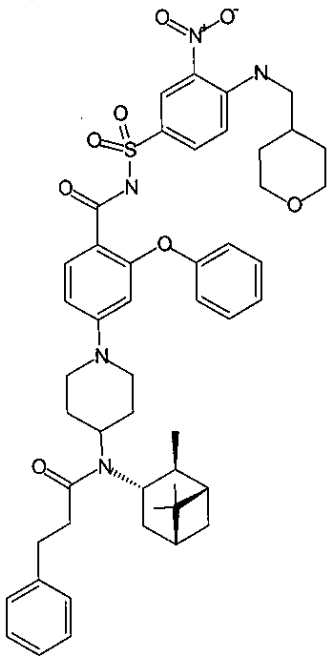


EXEMPLO 467B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

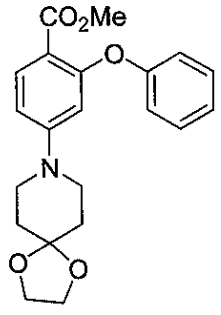
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 26C pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 467A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido -d_6) δ 11,47 (br s, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,43 (br s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,19 (br s, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,58 (m, 3H), 3,01 (m, 3H), 2,73 (m, 5H), 2,32 (m, 6H), 2,16 (m, 6H), 2,0 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 468

N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenóxi-4-(4-{(3-fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida

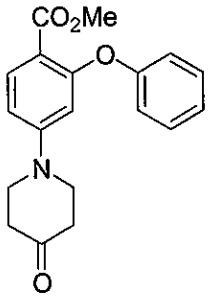


EXEMPLO 468A

2-fenóxi-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)benzoato de metila

1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (1,18 g), 4-flúor-2-fenoxibenzoato de metila (1,85

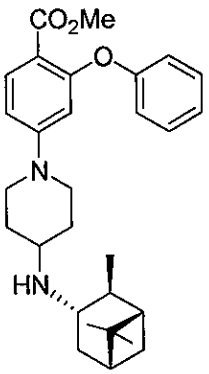
g), e K_2CO_3 (1,14 g) foi agitada a 125°C em dimetilsulfóxido (25 mL) por 24 horas. A mistura foi resfriada, vertida em 300 mL de água, extraída três vezes com éter, e os extratos de éter foram combinados, enxaguados três vezes com água, e salmoura, e concentrados. O resíduo foi cromatografado em sílica gel usando 10-30% acetato de etila em hexanos como eluente para dar o composto do título.



EXEMPLO 468B

4-(4-oxopiperidin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metila

EXEMPLO 468A (23,7 g) foi aquecido para 80 °C na mistura de acetic acid (30 mL), tetrahidrofurano (40 mL) e água (30 mL) por 24 horas. A mistura foi resfriada e concentrada. O produto bruto foi cromatografado em sílica gel usando 25% acetato de etila em hexanos como o eluente para dar o composto do título.



EXEMPLO 468C

2-fenóxi-4-(4-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-ilamino)piperidin-1-il)benzoato de metila

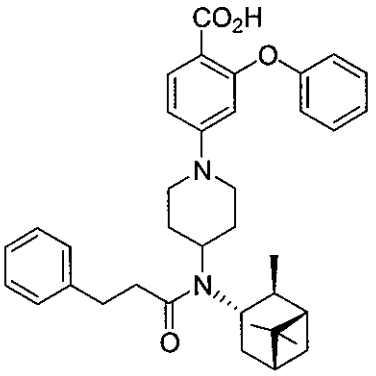
EXEMPLO 468B (0,99 g) e (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-amina (0,51 mL) foram refluxados em 200 mL metanol sob um Dean-Stark trap por 24 horas. O solvente foi fervido para um volume de 75 mL, e a mistura foi resfriada para temperatura ambiente. $NaBH_4$ (0,115 g) foi adicionado e a mistura foi agitada por 30 minutos. A reação foi resfriada lentamente com 10 mL água, parcialmente concentrada, e cromatografada em sílica gel usando 1% trietilamina em acetato de etila como eluente para dar o composto do título.

EXEMPLO 468D

2-fenóxi-4-(4-(3-fenil-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-

il)propanamido)piperidin-1-il)benzoato de metila

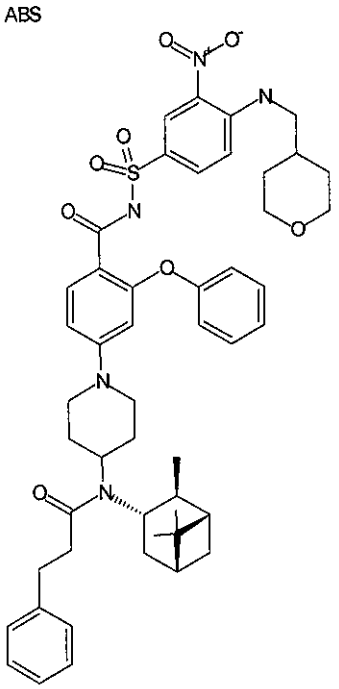
EXEMPLO 468C (320 mg), cloreto de 3-fenilpropanoíla (0,113 mL), e trietilamina (0,116 mL) foram agitados em diclorometano (15 mL) por 24 horas. A mistura de reação foi parcialmente concentrada e o resíduo foi cromatografado em sílica gel usando 20% acetato de etila em hexanos como eluente para dar o composto do título.



EXEMPLO 468E

Ácido 2-fenóxi-4-(4-(3-fenil-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-il)propanamido)piperidin-1-il)benzóico

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 468D pelo EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.



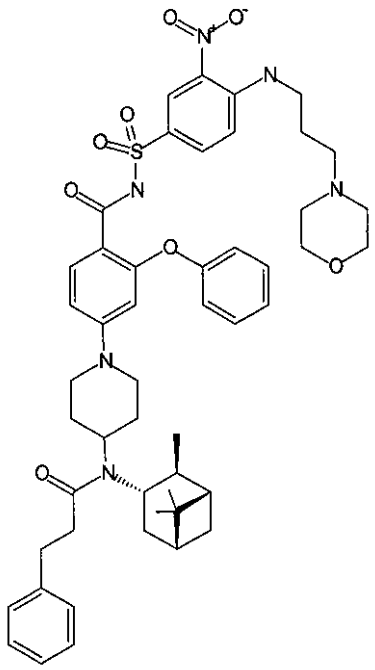
EXEMPLO 468F

N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenóxi-4-(4-{(3-fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 468E pelo

EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 8,32 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,11-7,29 (m, 6H), 6,95 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,70 (m, 3H), 6,32 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,70 (m, 3H), 2,91 (m, 6H), 2,65-2,80 (m, 6H), 1,91 (s, 6H), 1,61 (m, 4H), 1,16-1,36 (m, 4H), 1,11 (m, 6H), 0,95 (m, 4H), 0,87 (d, 2H).

ABS

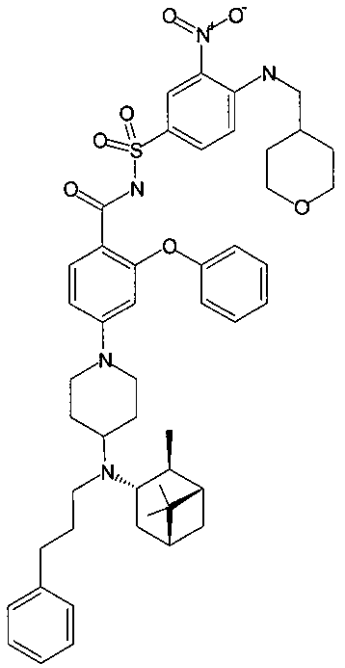


EXEMPLO 469

N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenóxi-4-(4-{(3-fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida

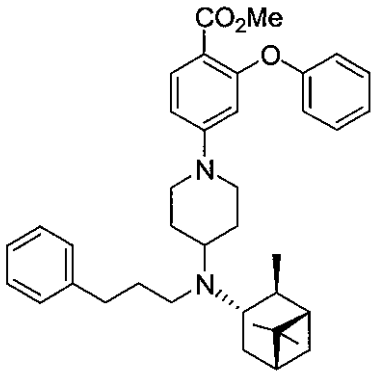
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 468E pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 7A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 8,72 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 6H), 7,05 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,34 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,78 (m, 6H), 1,75-2,10 (m, 8H), 1,55 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,19 (m, 6H), 1,01 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 0,88 (d, 2H).

ABS



EXEMPLO 470

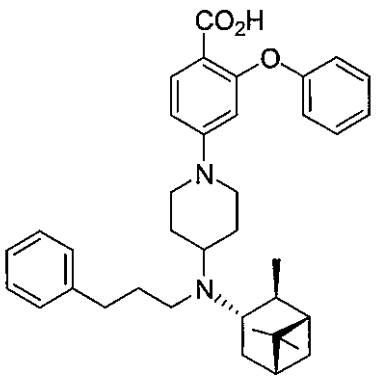
N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenóxi-4-(4-{(3-fenilpropil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida



EXEMPLO 470A

2-fenóxi-4-(4-((3-fenilpropil)((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-il)amino)piperidin-1-il)benzoato de metila

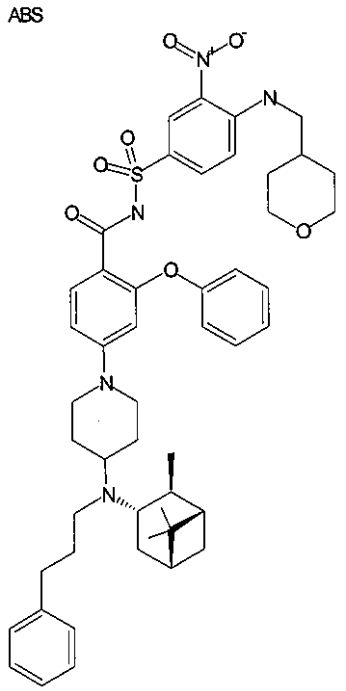
EXEMPLO 468C (320 mg), 3-fenilpropanal (111 mg), e $NaBH(OAc)_3$ (205 mg) foram agitados em diclorometano (15 mL) por 24 horas. A mistura de reação foi cromatografada em sílica gel usando 20% acetato de etila em hexanos como eluente para dar o composto do título.



EXEMPLO 470B

Ácido 2-fenóxi-4-(4-((3-fenilpropil)((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-il)amino)piperidin-1-il)benzóico

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 470A pelo EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.

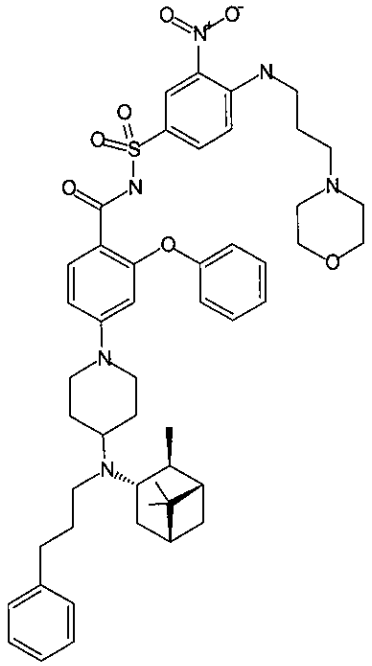


EXEMPLO 470C

N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenóxi-4-(4-{(3-fenilpropil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 470B pelo EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 8,57 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,12-7,31 (m, 7H), 6,99 (dd, 1H), 6,81 (m, 3H), 6,37 (d, 1H), 4,44 (t, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,52-1,71 (m, 8H), 1,25 (m, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,95 (d, 2H), 0,93 (s, 3H), 0,74 (d, 2H).

ABS



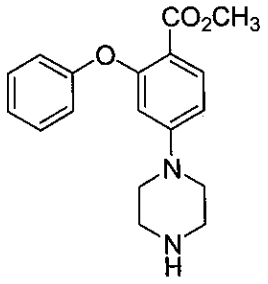
EXEMPLO 471

N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenóxi-4-(4-{(3-fenilpropil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 470B pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 7A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 8,68 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,11-7,29 (m, 7H), 7,01 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,34 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 3,05 (m, 6H), 2,75 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,69 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,18 (m, 8H), 0,96 (m, 1H), 0,94 (s, 3H).

EXEMPLO 472

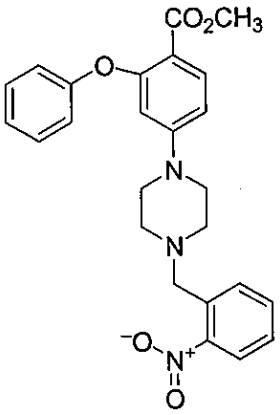
4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il]amino}benzil)piperazin-1-il]-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida



EXEMPLO 472A

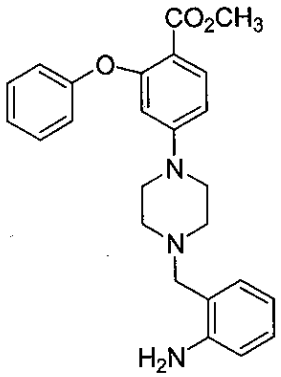
4-flúor-2-fenoxibenzoato de etila (600 mg) e piperazina (596 mg) foram dissolvidos em sulfóxido de dimetila anidro e aquecidos a 130°C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada

para gerar o composto do título.



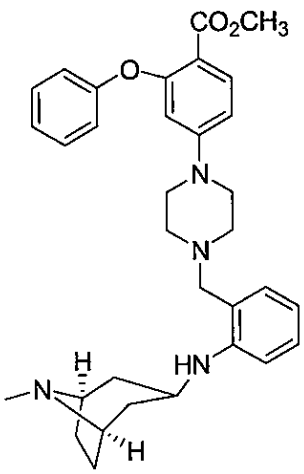
EXEMPLO 472B

EXEMPLO 472A (400 mg), 1-(bromometil)-2-nitrobezeno (277 mg) e carbonato de sódio (408 mg) foram suspensos em N,N-dimetilformamida anidro (20 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada. Purificação de coluna flash com 10-40% acetato de etila/hexano para gerar o composto do título.



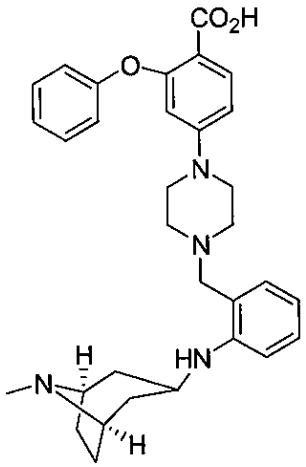
EXEMPLO 472C

Uma solução do EXEMPLO 472B (0,6 g) em metanol (20 ml) foi adicionada a Ra-Ni, lavada com solvente (0,480 g) em uma garrafa de pressão de 250 mL e agitada por 3 horas a 30 psi em temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de uma membrana de náilon e concentrada para gerar o produto.



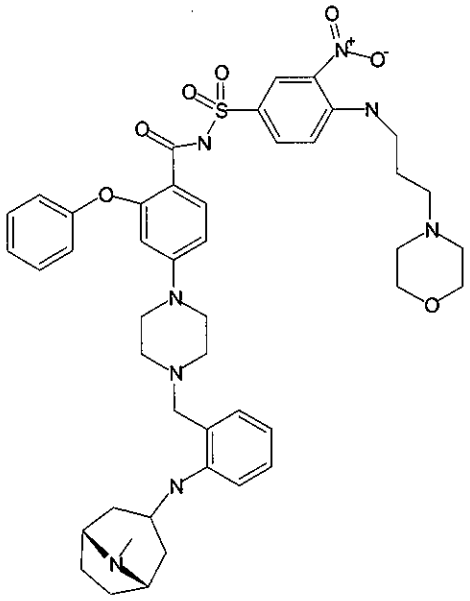
EXEMPLO 472D

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição de (1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-ona por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e EXEMPLO 472C por piperazina-1-carboxilato de terc-butila no EXEMPLO 1A.



EXEMPLO 472E

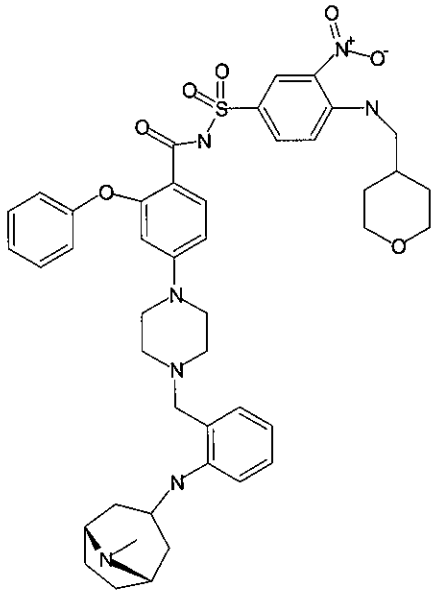
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 472D pelo EXEMPLO 175D no EXEMPLO 175E.



EXEMPLO 472F

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il]amino}benzil)piperazin-1-il]-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

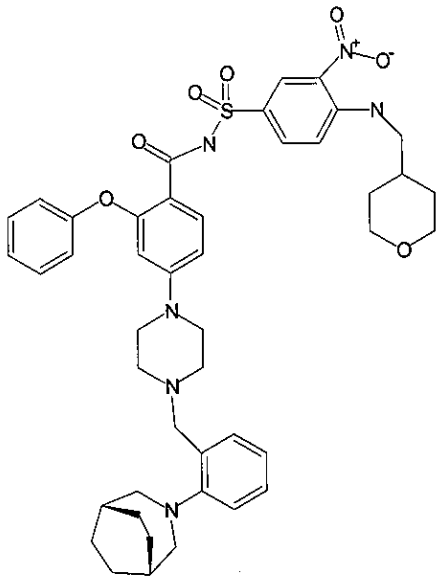
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 472E pelo EXEMPLO 27G e EXEMPLO 7A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 27H. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,66 (bs, 1H), 9,90 (bs, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,01 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,65 (d, 6H), 3,54 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 3,19 (m, 8H), 2,68 (d, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,99 (m, 4H).



EXEMPLO 473

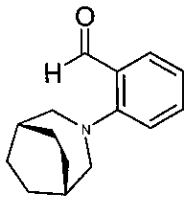
4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il]amino}benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 472E pelo EXEMPLO 27G no EXEMPLO 27H. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,61 (bs, 1H), 9,38 (bs, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,23 (t, 3H), 7,15 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,82 (d, 3H), 6,47 (s, 2H), 3,85 (m, 6H), 3,31 (m, 12H), 2,68 (d, 3H), 2,06 (m, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).



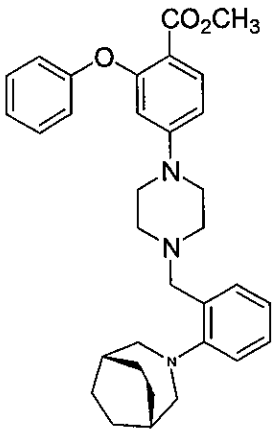
EXEMPLO 474

4-{4-[2-(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)benzil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida



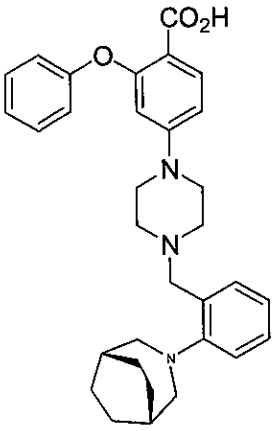
EXEMPLO 474A

2-Fluorobenzaldeído (264 mg), (1S,5S)-3-azabiciclo[3,2,2]nonana (500 mg) e carbonato de sódio (846 mg) foram suspensos em dimetilsulfóxido anidro (3mL). A mistura de reação foi aquecida a 135°C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada. Purificação de coluna flash com 0-10% acetato de etila/hexano gerou o composto do título.



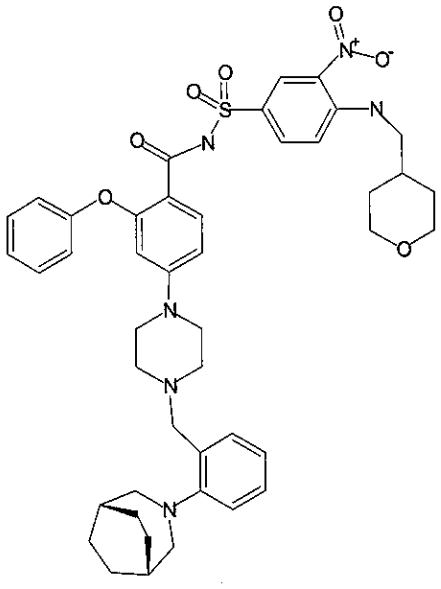
EXEMPLO 474B

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 474A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e EXEMPLO 113A por piperazina-1-carboxilato de terc-butila no EXEMPLO 1A.



EXEMPLO 474C

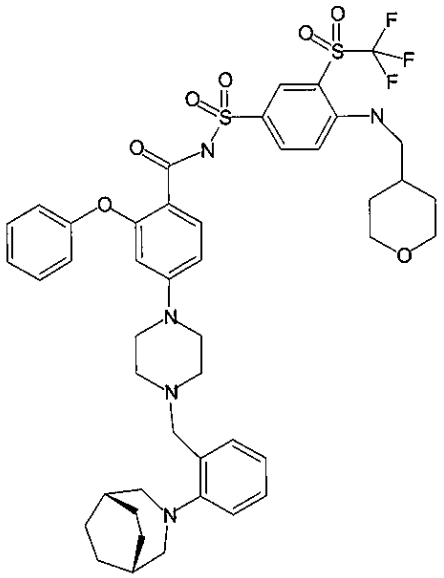
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 474B pelo EXEMPLO 175D no EXEMPLO 175E.



EXEMPLO 474D

4-{4-[2-(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)benzil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

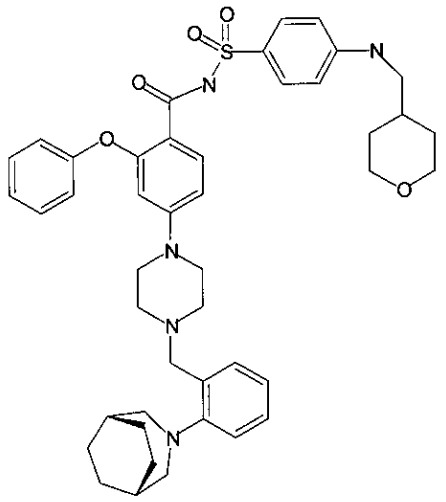
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 474C pelo EXEMPLO 27G no EXEMPLO 27H. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,74 (bs, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,83 (m, 3H), 6,53 (d, 1H), 4,45(bs, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,30 (m, 6H), 3,06 (m, 8H), 1,89 (m, 7H), 1,64 (m, 6H), 1,29 (m, 2H).



EXEMPLO 475

4-{4-[2-(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)benzil]piperazin-1-il}-2-fenóxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

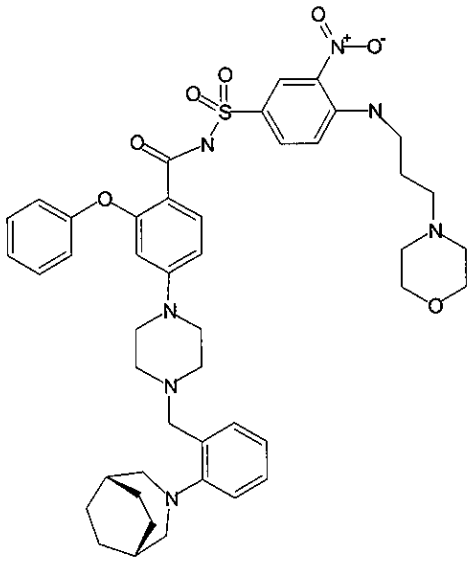
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 474C pelo EXEMPLO 27G e EXEMPLO 163A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 27H. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,78 (bs, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,53 (d, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,28 (m, 6H), 3,10 (m, 4H), 2,98 (d, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,84 (m, 5H), 1,64 (m, 6H), 1,26 (m, 2H).



EXEMPLO 476

4-{4-[2-(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)benzil]piperazin-1-il}-2-fenóxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 474C pelo EXEMPLO 27G e EXEMPLO 2A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 27H. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,19 (bs, 1H), 9,83 (bs, 1H), 7,52 (m, 6H), 7,33 (m, 3H), 7,12 (t, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,47 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,96 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,81 (m, 6H), 1,64 (m, 7H), 1,22 (m, 2H).

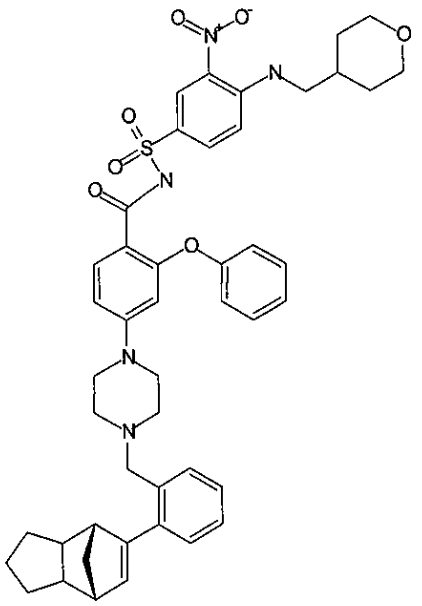


EXEMPLO 477

4-{4-[2-(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)benzil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

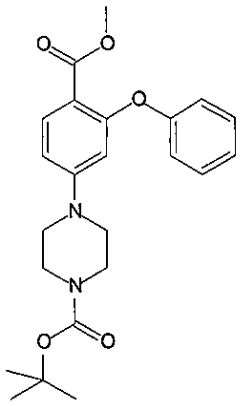
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 474C pelo EXEMPLO 27G e EXEMPLO 7A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 27H. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,77 (bs, 1H), 10,04 (bs, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H),

7,55 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,84 (m, 3H), 6,52 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,54 (m, 6H), 3,39 (m, 4H), 3,19 (m, 8H), 2,97 (d, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,83 (m, 4H), 1,64 (m, 4H).



EXEMPLO 478

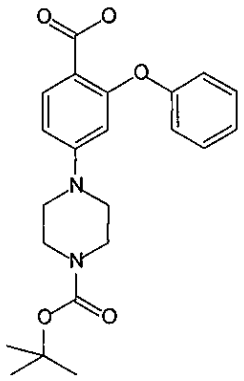
4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida



EXEMPLO 478A

Éster de terc-butila de ácido 4-(4-Metoxicarbonil-3-fenóxi-fenil)-piperazina-1-carboxílico

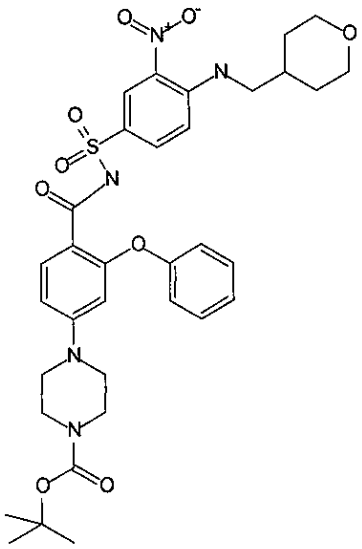
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do éster de terc-butila de ácido piperazina-1-carboxílico pelo EXEMPLO 1B no EXEMPLO 1D.



EXEMPLO 478B

Éster de terc-butila de ácido 4-(4-Carbóxi-3-fenóxi-fenil)-piperazina-1-carboxílico

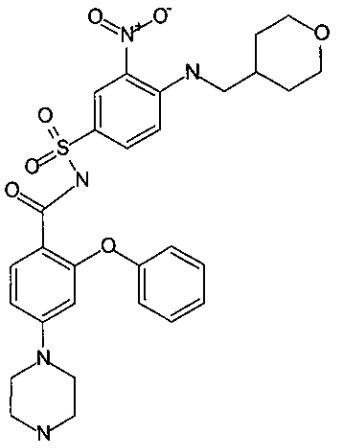
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 478A pelo EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.



EXEMPLO 478C

Éster de terc-butila de ácido 4-(4-{3-Nitro-4-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-bezenossulfonilaminocarbonil}-3-fenóxi-fenil)-piperazina-1-carboxílico

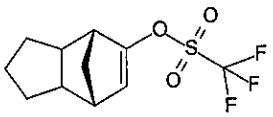
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 478B pelo EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 478D

3-Nitro-N-(2-fenóxi-4-piperazin-1-il-benzoil)-4-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-bezenossulfonamida

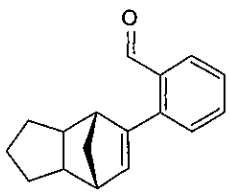
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 478C pelo EXEMPLO 1A no EXEMPLO 1B para isolar o composto do título como o sal de ácido mono trifluoroacético.



EXEMPLO 478E

(4R,7S)-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metano-inden-5-il)éster de ácido trifluorometanossulfônico

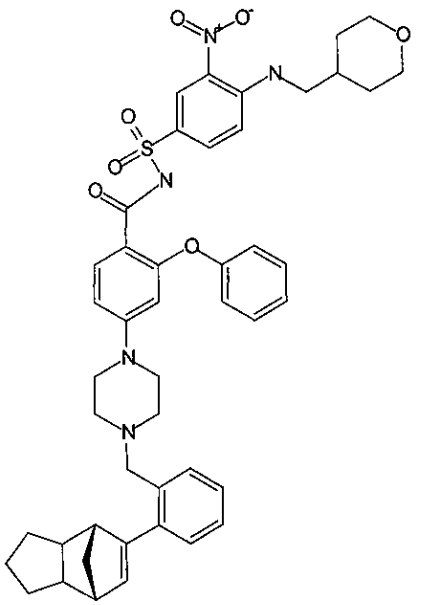
(4R,7R)-octahidro-4,7-metano-inden-5-ona (2,00 g) foi dissolvido em tetrahidrofurano (25 mL) e resfriado para -78°C usando um banho de gelo seco/álcool de isopropila. Bis(trimetilsilil)-amida de sódio (1M em tetrahidrofurano, 14,65 mL) foi adicionado lentamente. A solução foi deixada aquecer para temperatura ambiente, agitada por uma hora, resfriada para -78°C usando banho de gelo seco/álcool de isopropila, e N-feniltrifluorometanossulfonimida (5,23 g) foi adicionado. A solução foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitar por 16 horas. Hexano foi adicionado e a solução foi agitada em temperatura ambiente por uma hora, filtrada e o solvente removido sob vácuo.



EXEMPLO 478F

(4R,7S)-2-(2,3,3a,4,7,7a-Hexahidro-1H-4,7-metano-inden-5-il)-benzaldeído

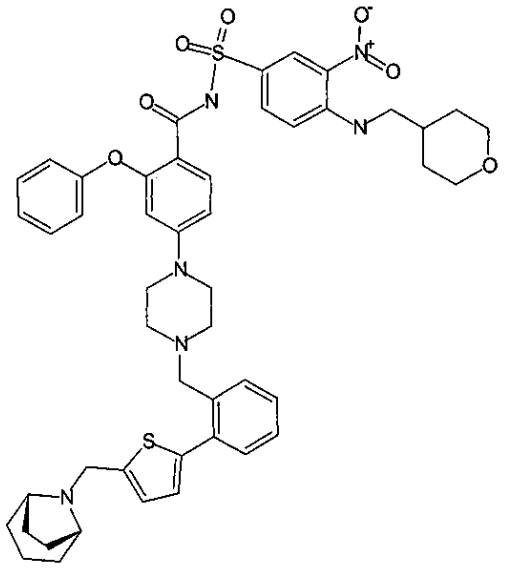
EXEMPLO 478E (941 mg), ácido 2-formilfenilborônico (600 mg), e potássio fosfato tribásico (1416 mg) foram adicionados a tetrahidrofurano (20 mL). A solução foi desgaseificada e lavada com nitrogênio três vezes. Tetracis(trifenilfospina)paládio(0) (244 mg) foi adicionado e a solução foi aquecida a 60°C por 16 horas. A solução foi resfriada, adicionada à água, e extraída com 50% acetato de etila (hexanos). O extrato foi lavado com salmoura, seco sobre sulfato de sódio anidro, concentrado e purificado por cromatografia de coluna flash em sílica gel usando 10% acetato de etila (hexanos).



EXEMPLO 478G

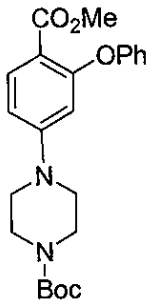
4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

EXEMPLO 478D (200 mg), EXEMPLO 478F (74 mg), e resina de cianoborohidreto de sódio (2,15 mmoles/g, 144 mg) foram adicionados a tetrahidrofurano (3 mL) e ácido acético (0,7 mL) e agitados em temperatura ambiente por 16 horas. A solução foi concentrada a vácuo e purificada por cromatografia de coluna flash em sílica gel usando 5% metanol (diclorometano) para prover o composto do título como o sal de ácido mono acético. ^{1}H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 11,94 (bs, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 5H), 7,16 (d, 1H), 6,99 (tt, 1H), 6,83 (dt, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,34 (t, 2H), 3,21 (bs, 4H), 2,73 (bs, 1H), 2,63 (bs, 1H), 2,46 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,66-1,52 (m, 6H), 1,28 (m, 2H), 1,02 (m, 2H), 0,85 (m, 1H).



EXEMPLO 479

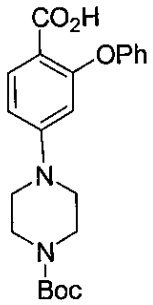
4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]tien-2-il}benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida



EXEMPLO 479A

4-(4-(metóxicarbonil)-3-fenoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila

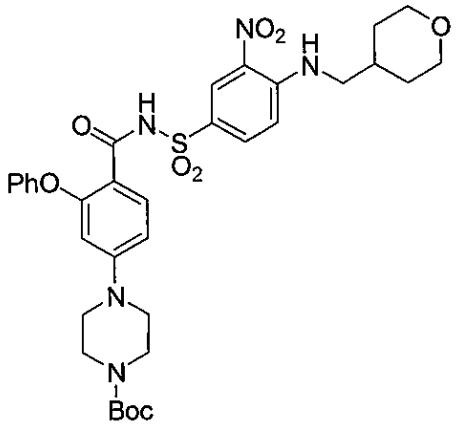
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do piperazina-1-carboxilato de terc-butila pelo EXEMPLO 1B no EXEMPLO 1D.



EXEMPLO 479B

Ácido 4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzóico

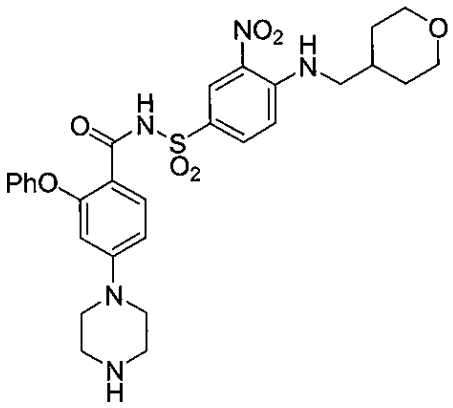
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 479A pelo EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.



EXEMPLO 479C

4-(4-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)-3-fenoxifenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila

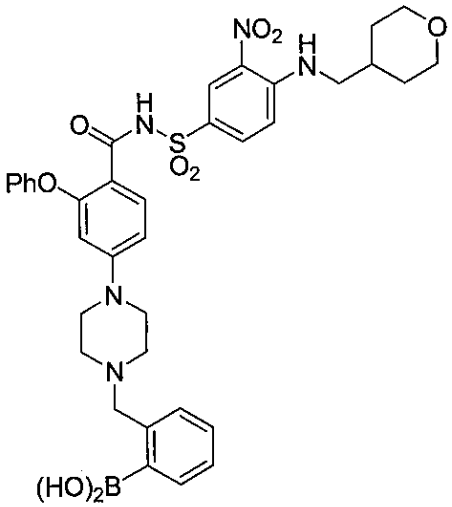
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 479B pelo EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 479D

N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)-2-fenóxi-4-(piperazin-1-il)benzamida

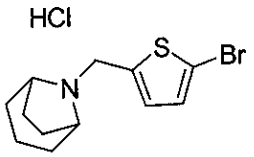
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 479C pelo EXEMPLO 1A no EXEMPLO 1B.



EXEMPLO 479E

Ácido 2-((4-(4-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)-3-fenoxifenil)piperazin-1-il)metil)fenilborônico

EXEMPLO 479D (213 mg), ácido 2-formilfenilborônico (54 mg), e resina de cianoborohidreto de sódio (2,38 mmoles/g, 252 mg) foram adicionados a tetrahidrofurano (3,5 mL) e ácido acético (1,1 mL), e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A solução foi purificada por cromatografia de coluna flash em sílica gel com 1% ácido acético e 10% metanol em diclorometano.



EXEMPLO 479F

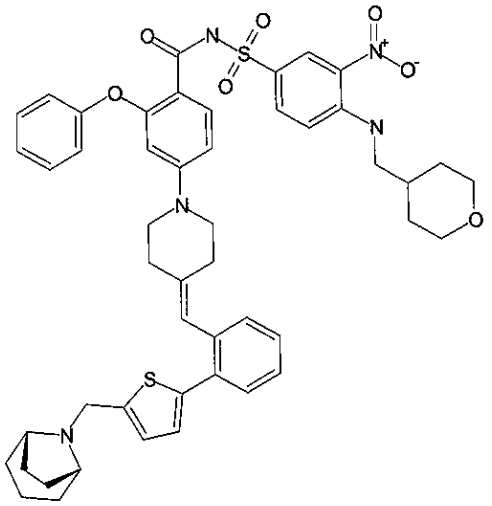
Cloridrato de 8-((5-bromotiofen-2-il)metil)-8-azabiciclo[3,2,1]octano

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do 5-bromotiofeno-2-carbaldeído por 4'-clorobifenil-2-carboxaldeído e cloridrato de 8-azabiciclo[3,2,1]octano por piperazina-1-carboxilato de terc-butila no EXEMPLO 1A.

EXEMPLO 479G

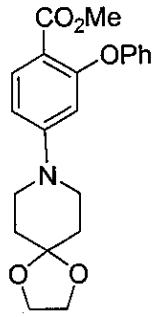
4-(4-(2-(5-(8-azabiciclo[3,2,1]octan-8-ilmetil)tiofen-2-il)benzil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)-2-fenoxibenzamida

EXEMPLO 479E (80 mg), EXEMPLO 479F (42,5 mg), dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (7,7 mg), e hidróxido de lítio (10,5 mg) foram combinados na mistura de dimetoxietano (1,6 mL), metanol (0,5 mL) e água (0,7 mL) em um frasco de microondas. A mistura de reação foi aquecida em um reator de microondas CEM Discover a 150°C por 15 minutos. O material bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo com um gradiente de 1% metanol/diclorometano a 5% metanol/diclorometano. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 8,33 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 6,90 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,68 (m, 3H), 6,30 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,17 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,45 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,54 (m, 3H), 1,28 (m, 6H).



EXEMPLO 480

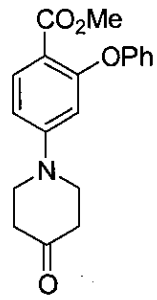
4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]tien-2-il}benzilideno)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida



EXEMPLO 480A

2-fenóxi-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)benzoato de metila

4-flúor-2-fenoxibenzoato de metila (2 g) e 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (1,279 g) foram combinados em dimetilsulfóxido (12 mL) em a 250 mL frasco de fundo redondo. Carbonato de sódio (1,291 g) foi adicionado. O frasco de reação foi selado e aquecido a 130 °C durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada completamente com água e com salmoura, e seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada para obter o produto desejado.

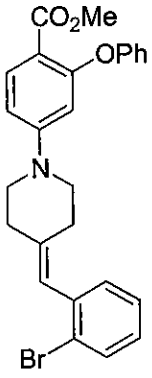


EXEMPLO 480B

4-(4-oxopiperidin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metila

EXEMPLO 480A foi tomado em ácido acético (30%, 20 mL) e tetrahidrofurano (10

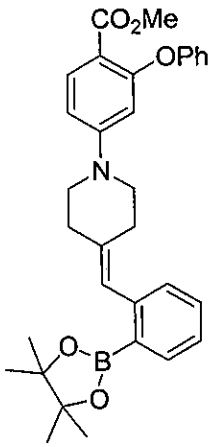
mL). A mistura de reação foi aquecida a 75°C durante a noite. O volume foi reduzido sob vácuo e o resíduo foi neutralizado com solução de hidróxido de sódio, e extraído com acetato de etila. Os extratos foram lavados com água e com salmoura, secos sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados sob vácuo para obter o produto desejado.



EXEMPLO 480C

4-(4-(2-bromobenzilideno)piperidin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metila

Dimetilsulfóxido (22,88 mL) com hidreto de sódio (0,332 g) foi aquecido a 70 °C por 1 hora, em seguida, resfriado para temperatura ambiente e brometo de (2-bromobenzil)trifenilfosfônio (3,40 g) foi adicionado em diversas porções, e, em seguida, agitado em temperatura ambiente por 1 hora. Uma solução de 4-(4-oxopiperidin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metila (1,8 g) em dimetilsulfóxido (5,20 mL) foi, em seguida, adicionada e a reação foi aquecida para 70 °C durante o final de semana. A reação foi acidificada com 1M solução de HCL aquosa e extraída com éter. Os extratos combinados foram lavados completamente com água e salmoura, secos sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash eluindo com 0-20% acetato de etila em hexanos.

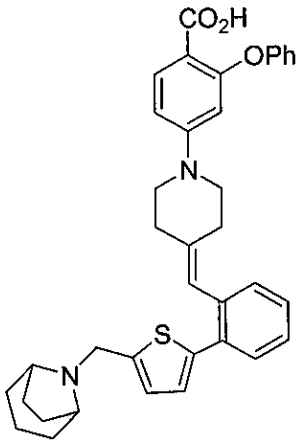


EXEMPLO 480D

2-fenóxi-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilideno)piperidin-1-il)benzoato de metila

EXEMPLO 480C (259 mg), bis(pinacolato)diboro (206 mg), diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropaládio(II) (22 mg), e acetato de potássio (159 mg) foram

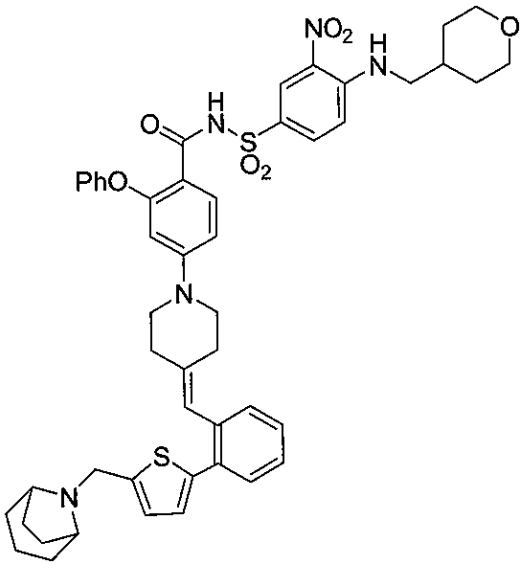
combinados em sulfóxido de dimetila (2,7 mL). A reação foi aquecida a 90°C por 36 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada completamente com água e com salmoura, e seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob vácuo. O sólido bruto foi lavado com hexanos e com hexanos/eter (2:1) para obter o produto desejado.



EXEMPLO 480E

Ácido 4-(4-(2-(5-(8-azabiciclo[3,2,1]octan-8-ilmetil)tiofen-2-il)benzilideno)piperidin-1-il)-2-fenoxibenzóico

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 480D pelo EXEMPLO 479E no EXEMPLO 479G.

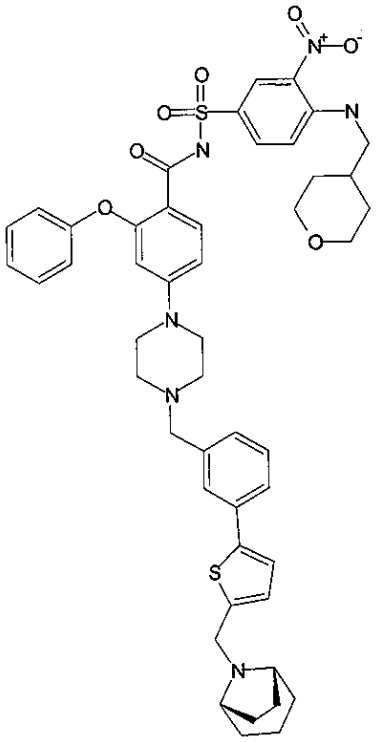


EXEMPLO 480F

4-(4-(2-(5-(8-azabiciclo[3,2,1]octan-8-ilmetil)tiofen-2-il)benzilideno)piperidin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)-2-fenoxibenzamida

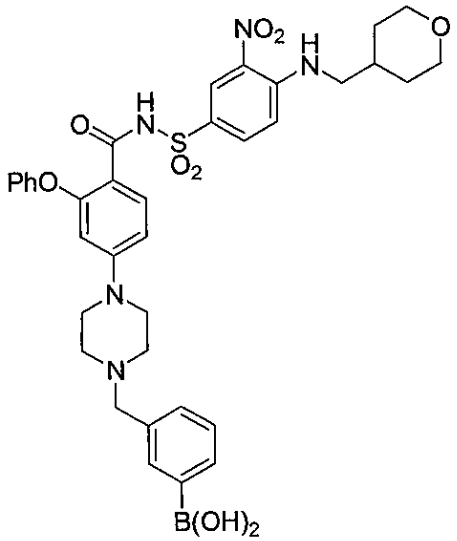
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 480E pelo EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido -d_6) δ 11,54 (s, 1H), 9,36 (br s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,25 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,37 (br s, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,85 (m, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,28 (m, 6H), 2,36 (m, 3H), 2,23 (m, 4H), 1,90 (m, 3H), 1,81 (m, 2H),

1,62 (m, 5H), 1,47 (m, 1H), 1,29 (m, 2H).



EXEMPLO 481

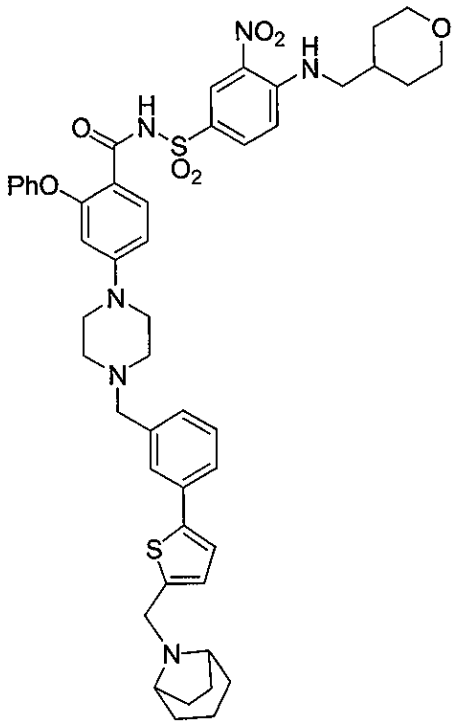
4-[4-(3-{5-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]tien-2-il}benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida



EXEMPLO 481A

Ácido 3-((4-(4-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)-3-fenoxifenil)piperazin-1-il)metil)fenilborônico

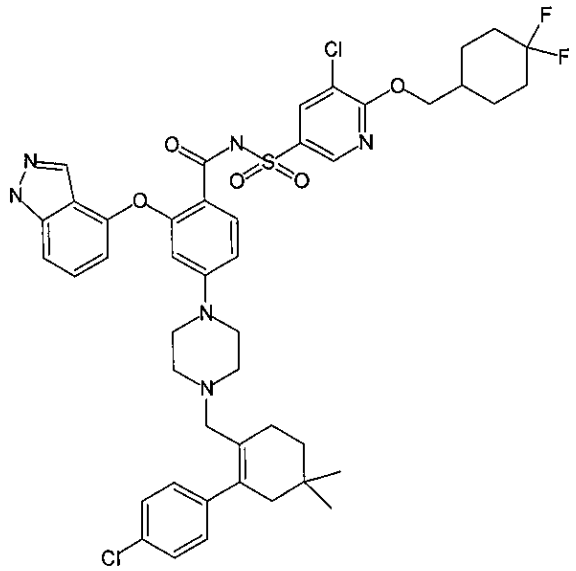
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do ácido 3-formilfenilborônico por ácido 2-formilfenilborônico no EXEMPLO 479E.



EXEMPLO 481B

4-(4-(3-(5-(8-azabiciclo[3,2,1]octan-8-ilmetil)tiofen-2-il)benzil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)-2-fenoxibenzamida

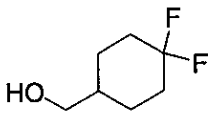
Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 481A pelo EXEMPLO 479E no EXEMPLO 479G. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido -d_6) δ 11,76 (br s, 1H), 9,55 (br s, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,97 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,82 (m, 3H), 6,55 (m, 1H), 4,41 (d, 2H), 3,88 (m, 6H), 3,43 (m, 3H), 3,30 (m, 6H), 3,06 (m, 6H), 1,90 (m, 4H), 1,65 (m, 5H), 1,30 (m, 3H).



EXEMPLO 482

N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-

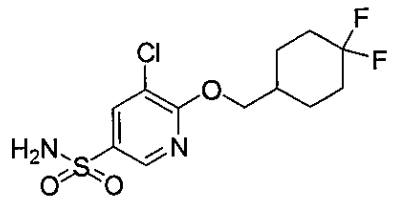
4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 482A

(4,4-difluorociclohexil)metanol

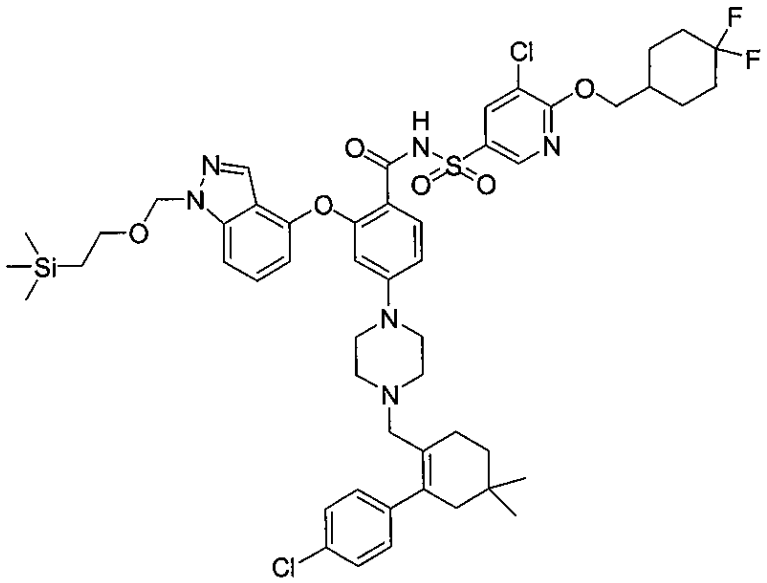
Hidreto de lítio e alumínio (0,24 g) foi transformado em pasta fluida em éter de dietila (15 mL), 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de etila (1,0 g) em éter de dietila (2 mL) foi adicionado em gotas, e a reação foi agitada sob refluxo sob nitrogênio por 4 horas. A reação foi resfriada para 0° C, seguida pela cuidadosa adição de água (0,24 mL), 4*N* NaOH aquoso (0,24 mL), e água (0,72 mL). Na_2SO_4 e éter de dietila (40 mL) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Filtração através de terra diatomácea e concentração do filtrado geraram o composto do título que foi usado sem purificação.



EXEMPLO 482B

5-cloro-6-((4,4-difluorociclohexil)metóxi)piridina-3-sulfonamida

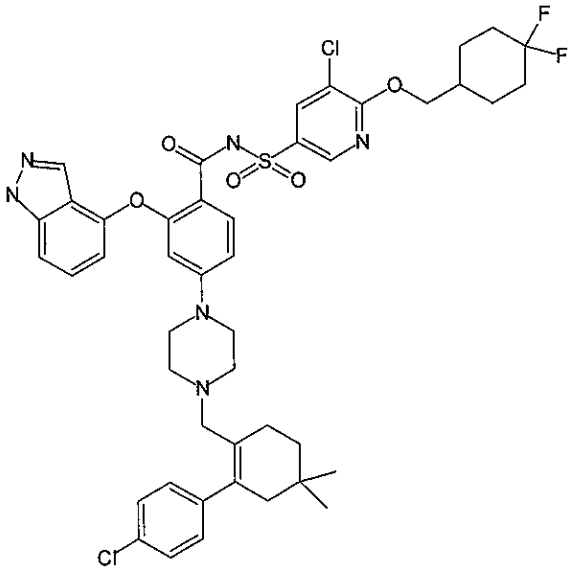
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 482A por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol e 5,6-dicloropiridina-3-sulfonamida pelo EXEMPLO 329A no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 482C

N-(5-cloro-6-((4,4-difluorociclohexil)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 482B pelo EXEMPLO 1F e EXEMPLO 435D pelo EXEMPLO 27G no EXEMPLO 27H.

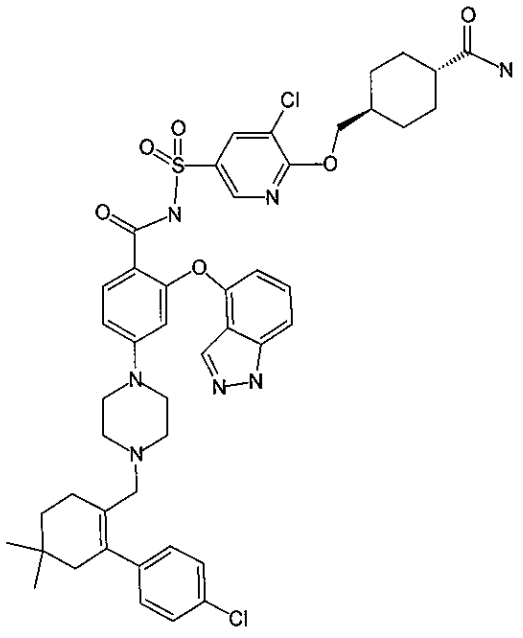


EXEMPLO 482D

N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

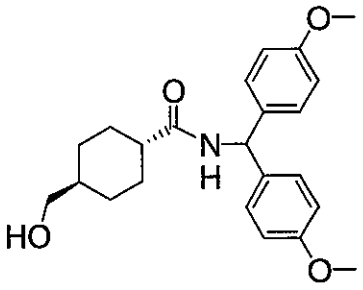
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 482C pelo EXEMPLO 435E no EXEMPLO 435F. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,12 (br s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,08 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,24 (br s, 4H), 3,00 (v br s, 2H), 2,45 (v br s, 4H), 2,20 (br m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,90 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 483

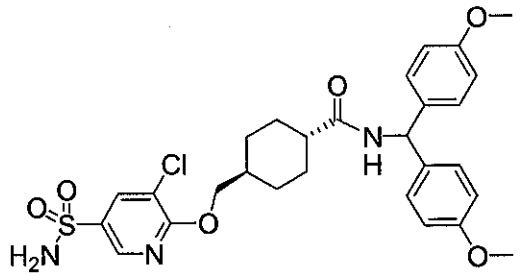
N-({6-[(trans-4-carbamoilciclohexil)metóxi]-5-cloropiridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 483A

Trans-N-(bis(4-metoxifenil)metil)-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxamida

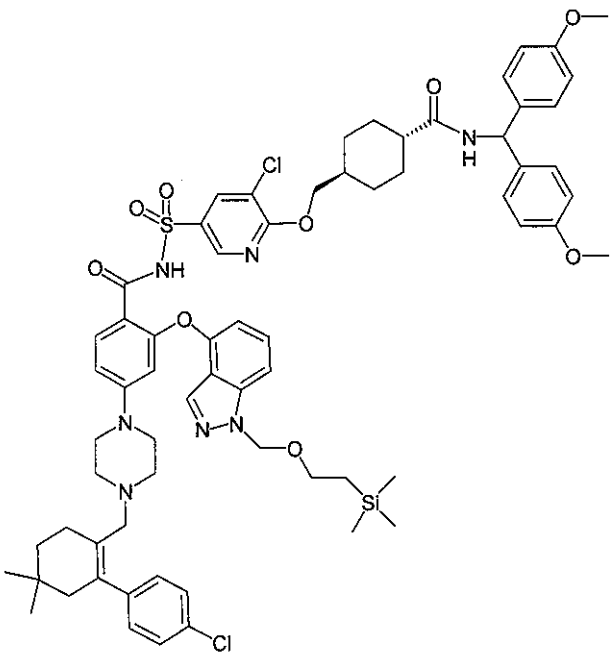
A uma solução de bis(4-metoxifenil)metanamina (846 mg), ácido trans-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico (500 mg), e trietilamina (1,322 mL) em N,N-dimetilformamida (30 mL) foi adicionado reagente de hexafluorosfosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (1,677g). A mistura resultante foi agitada por 3 horas, diluída com acetato de etila, lavada com água, NaOH aquoso e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada, e concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e carregado em um cartucho de sílica, eluído com 0 - 100% acetato de etila em hexano para prover o composto do título.



EXEMPLO 483B

(1r,4r)-N-(bis(4-metoxifenil)metil)-4-((3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-ilóxi)metil)ciclohexanocarboxamida

EXEMPLO 483A (1,2 g) e EXEMPLO 387A (0,711 g) em tetrahidrofurano (30 mL) foram tratados com NaH (60%, 0,51 g) durante a noite. A reação foi resfriada lentamente com NH_4Cl aquoso e o valor de pH da mistura foi ajustado para 4-5 com HCl aquoso diluído. A mistura resultante foi extraída com diclorometano. A camada de diclorometano foi lavada com salmoura e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel, e foi eluído com 20% - 30% acetato de etila em hexano para prover o composto do título.

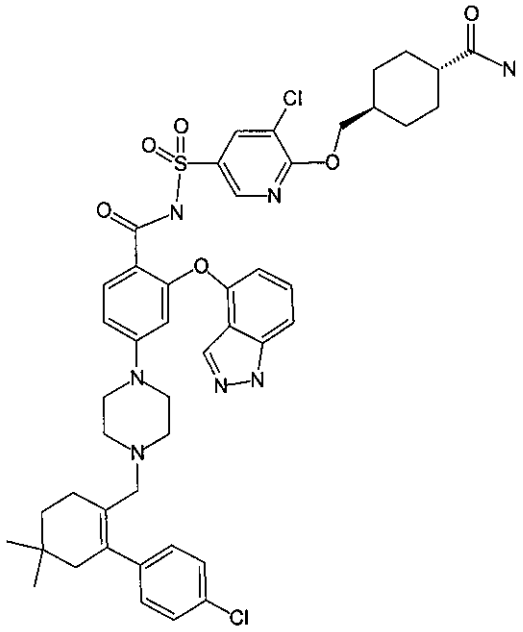


EXEMPLO 483C

N-(6-((trans-4-(bis(4-metoxifenil)metilcarbamoil)ciclohexil)metóxi)-5-cloropiridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado conforme descrito no EXEMPLO 177 através da substituição do EXEMPLO 26C e EXEMPLO 1F com EXEMPLO 435D e EXEMPLO 483B, respectivamente.

ABS

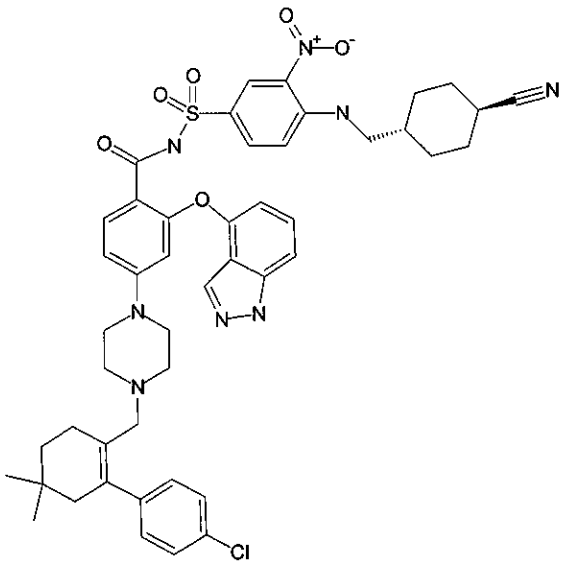


EXEMPLO 483D

N-({6-[(trans-4-carbamoilciclohexil)metóxi]-5-cloropiridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

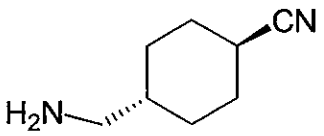
EXEMPLO 483C (500 mg) em diclorometano (10 mL) foi tratado com água (1 mL) e ácido trifluoroacético (5 mL) por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por HPLC de Gilson de fase reversa, eluída com 40% - 70% acetonitrila em 0,1% ácido trifluoroacético-água durante 40 minutos. As frações desejadas foram concentradas para remover a acetonitrila, neutralizadas com $NaHCO_3$ e extraídas com diclorometano. A camada de diclorometano foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada, e concentrada para prover o composto do título. ^1H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,11 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,03 - 7,12 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,14 - 3,26 (m, 4H), 2,96 (s, 2H), 2,30 - 2,47 (m, 3H), 2,18 (s, 2H), 2,02 - 2,09 (m, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,71 - 1,89 (m, 5H), 1,31 - 1,46 (m, 4H), 1,03 - 1,16 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 484

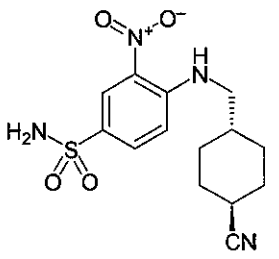
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-cianociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 484A

trans-4-(aminometil)ciclohexanocarbonitrila

A uma solução de (trans-4-cianociclohexil)metilcarbamato de terc-butila (500 mg) em diclorometano (10 mL) foi lentamente adicionado ácido trifluoroacético (2 mL) a 0°C. A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente, agitada por 1 hora e concentrada para prover o composto do título.

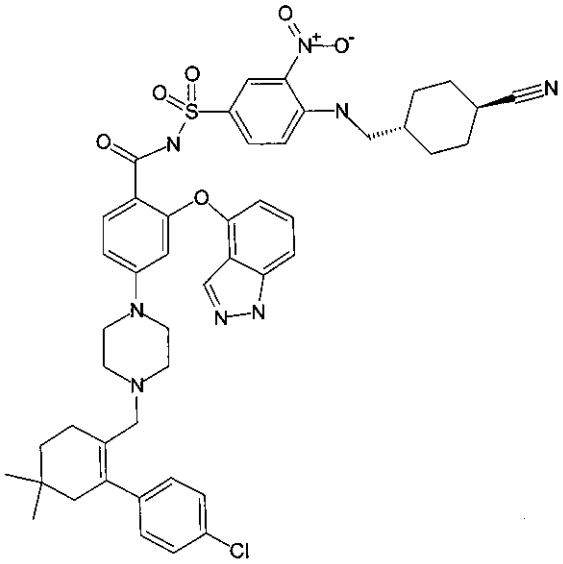


EXEMPLO 484B

4-((trans-4-cianociclohexil)metilamino)-3-nitrobezenossulfonamida

A mistura de 4-flúor-3-nitrobezenossulfonamida (347 mg) e EXEMPLO 484A (300 mg) em tetrahidrofurano (20 mL) foi tratada com trietilamina (1,4 mL) durante a noite e concentrada. O resíduo foi triturado com acetato de etila para prover o composto do título.

ABS

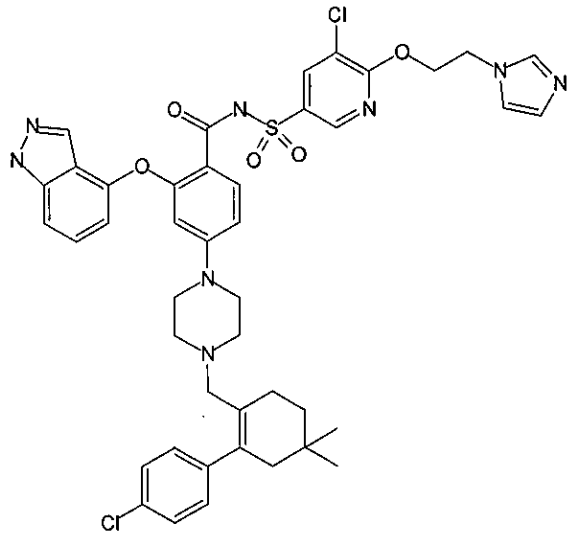


EXEMPLO 484C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-cianociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

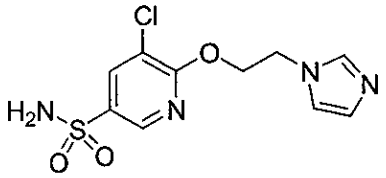
A mistura de 4-dimetilaminopiridina (115,0 mg), cloridrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (51,4 mg), EXEMPLO 435D (165 mg) e EXEMPLO 484B (96 mg) em diclorometano (6 mL) foi agitada durante a noite. A esta mistura foi adicionado ácido trifluoroacético (5 mL) e a mistura resultante foi agitada por 2 horas e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de Gilson de fase reversa, eluído com 40% - 70% acetonitrila em 0,1% ácido trifluoroacético-água durante 40 minutos. As frações desejadas foram concentradas para remover acetonitrila, neutralizadas com $NaHCO_3$ e extraídas com diclorometano. A camada de diclorometano foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada, e concentrada para prover o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,10 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,49 - 7,59 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,02 - 7,14 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,80

(s, 2H), 2,60 - 2,70 (m, 1H), 2,21 (d, 6H), 1,94 - 2,08 (m, 4H), 1,74 - 1,84 (m, 2H), 1,58 - 1,71 (m, 1H), 1,36 - 1,54 (m, 4H), 0,98 - 1,12 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).



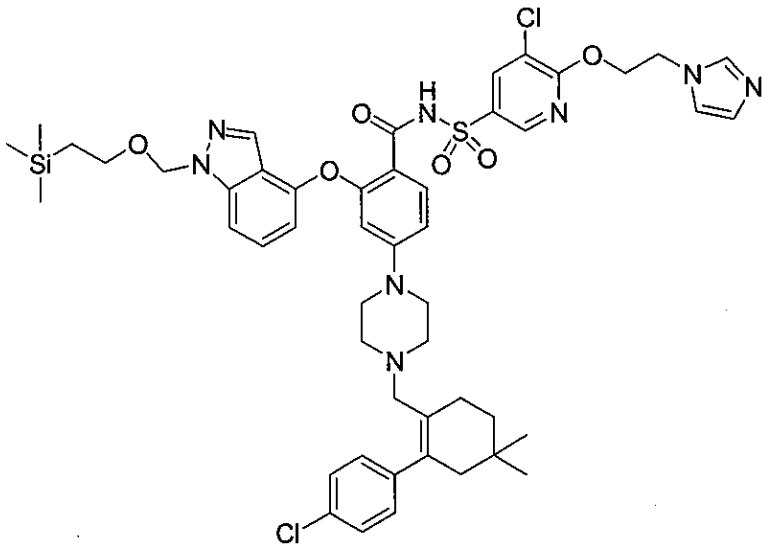
EXEMPLO 485

N-({5-cloro-6-[2-(1H-imidazol-1-il)etóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 485A

O composto do título foi preparado através da substituição do 2-(1H-imidazol-1-il)etanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol e EXEMPLO 387A pelo EXEMPLO 329A no EXEMPLO 329B.

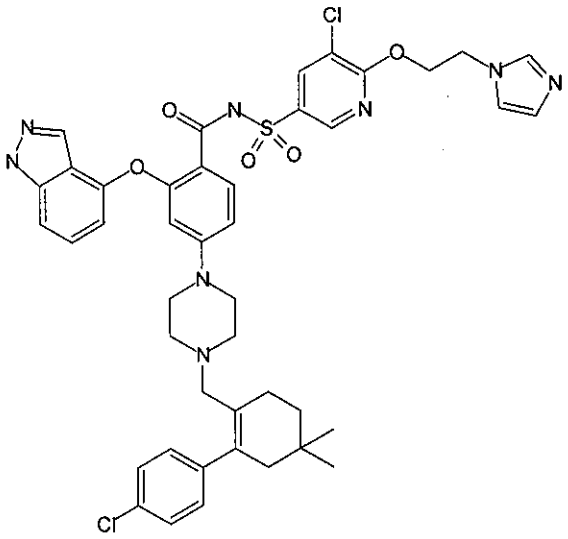


EXEMPLO 485B

N-(6-(2-(1H-imidazol-1-il)etóxi)-5-cloropiridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-

dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

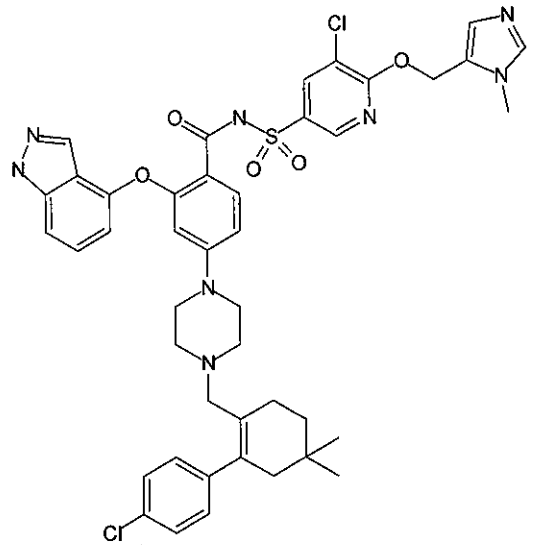
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 485A pelo EXEMPLO 1F e EXEMPLO 435D pelo EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 485C

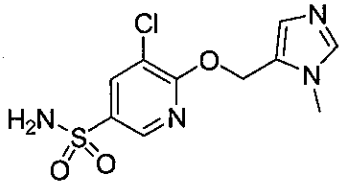
N-({5-cloro-6-[2-(1H-imidazol-1-il)etóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 485B pelo EXEMPLO 435E no EXEMPLO 435F. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,03 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,01-7,03 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,10 (dd, 1H), 4,65 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 3,11 (s, 4H), 2,88 (bs, 2H), 2,32-2,36 (m, 4H), 2,17-2,19 (m, 2H), 1,97-1,99 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,14-1,23 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 486

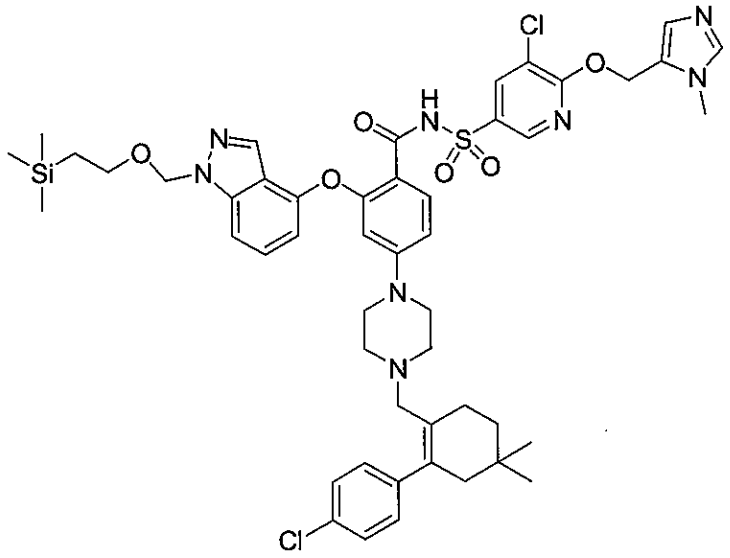
N-({5-cloro-6-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 486A

5-cloro-6-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

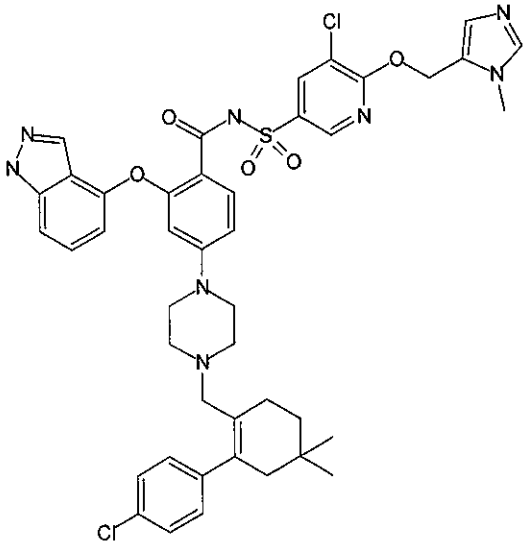
O composto do título foi preparado através da substituição de (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol e EXEMPLO 387A pelo EXEMPLO 329A no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 486B

N-(5-cloro-6-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

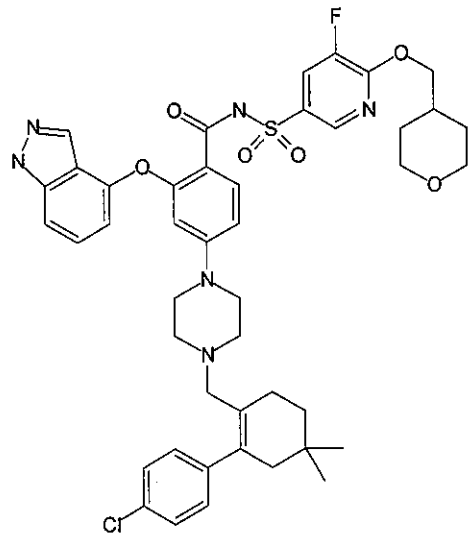
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 486A pelo EXEMPLO 1F e EXEMPLO 435D pelo EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO486C

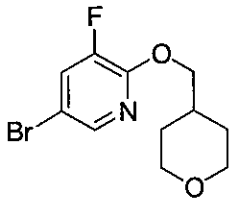
N-({5-cloro-6-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 486B pelo EXEMPLO 435E no EXEMPLO 435F. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,05 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,04-7,07 (m, 4H), 6,77 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,12 (dd, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,15 (s, 54H), 2,87 (bs, 2H), 2,32-2,36 (m, 4H), 2,17-2,19 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 487

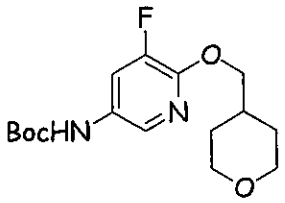
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-flúor-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 487A

5-bromo-3-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridina

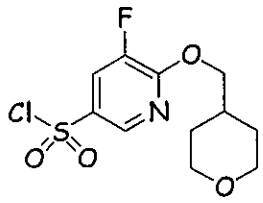
O composto do título foi preparado através da substituição do 5-bromo-2,3-difluoropiridina por 4-flúor-3-nitrobezenossulfonamida no EXEMPLO 279A.



EXEMPLO 487B

5-flúor-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridin-3-ilcarbamato de terc-butila

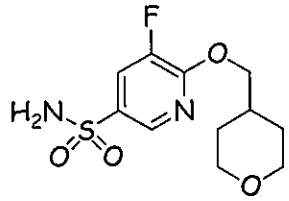
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 487A pelo EXEMPLO 416A no EXEMPLO 416B.



EXEMPLO 487C

Cloreto de 5-flúor-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridina-3-sulfonila

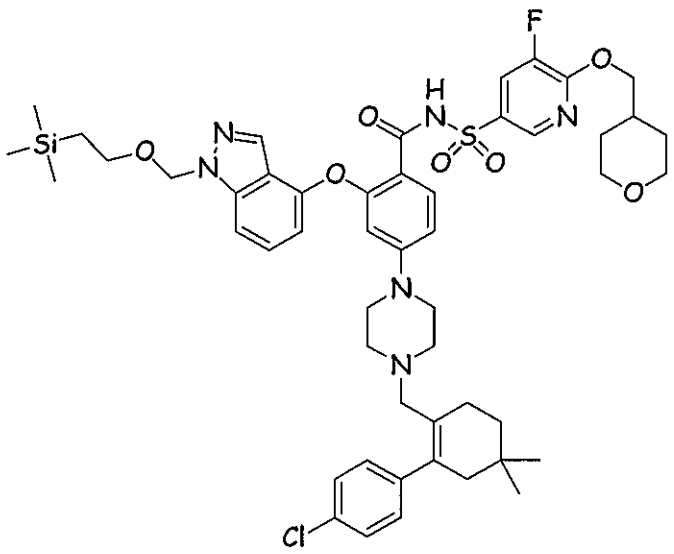
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 487B pelo EXEMPLO 416B no EXEMPLO 416C.



EXEMPLO 487D

5-flúor-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

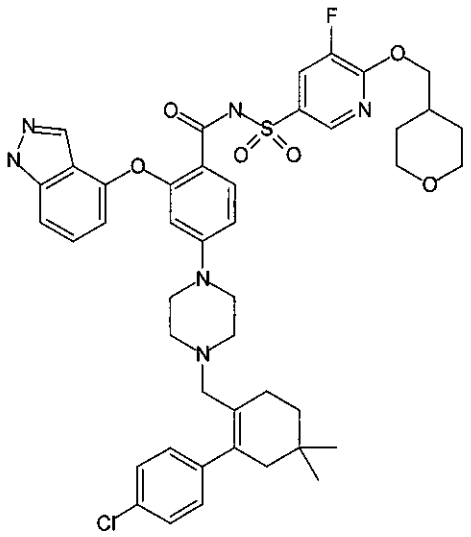
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 487C pelo EXEMPLO 416C no EXEMPLO 416D.



EXEMPLO 487E

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(5-flúor-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

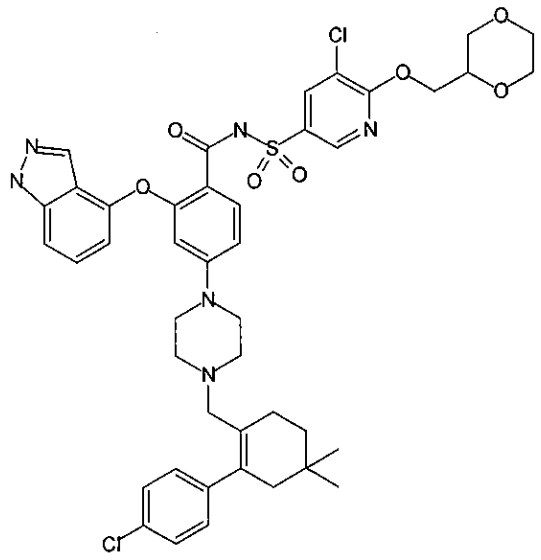
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 435D pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 487D pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 487F

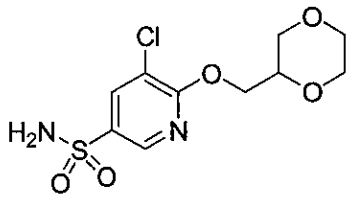
EXEMPLO 487E (0,195 g) foi tratado com ácido trifluoroacético (2,311 mL) e agitado à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi concentrada, dissolvida em dioxano (3,0 mL), tratada com 1N NaOH (2,0 mL) e agitada por 3 dias. 4N NaOH (1,0 mL) foi adicionado e agitação continuou por 4 horas. Solução de $NaHCO_3$ saturada foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com solução de NH_4Cl saturada, secas ($MgSO_4$), filtradas, concentradas e cromatografadas em sílica gel com 0 a 4% metanol em CH_2Cl_2 como o eluente. O produto foi dissolvido em CH_3CN, concentrado e seco em um forno a vácuo a 80 °C. ^1H RMN (400 MHz, piridina-d_5)

□ 14,70 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,88 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,96 (dd, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,24 (m, 4H), 1,95 (m, 3H), 1,57 (dd, 2H), 1,38 (m, 4H), 0,96 (s, 6H).



EXEMPLO 488

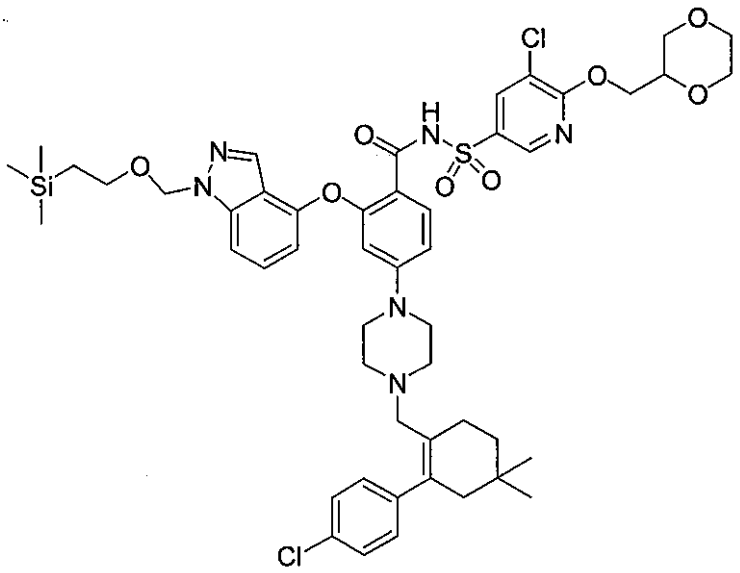
N-{[5-cloro-6-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 488A

6-((1,4-dioxan-2-il)metóxi)-5-cloropiridina-3-sulfonamida

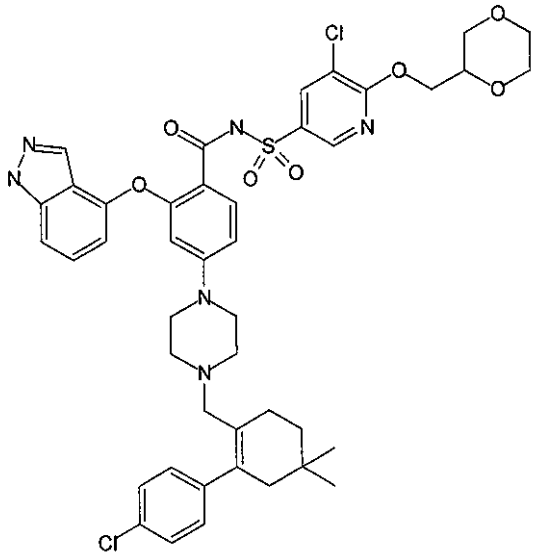
O composto do título foi preparado através da substituição de (1,4-dioxan-2-il)metanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol e EXEMPLO 387A pelo EXEMPLO 329A no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 488B

N-(6-((1,4-dioxan-2-il)metóxi)-5-cloropiridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 488A pelo EXEMPLO 1F e EXEMPLO 435D pelo EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G.

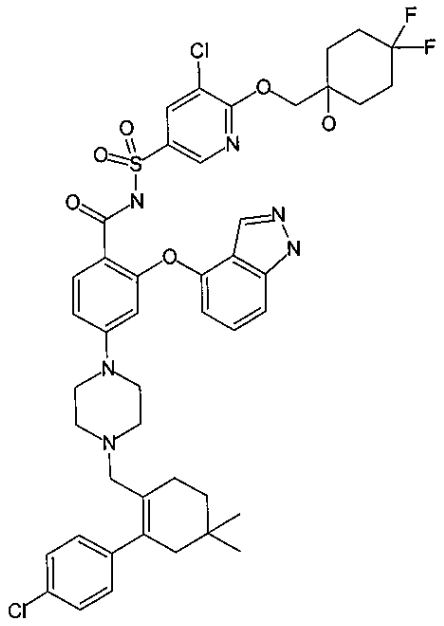


EXEMPLO 488C

N-{[5-cloro-6-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

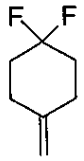
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 488B pelo EXEMPLO 435E no EXEMPLO 435F. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,02-7,09 (m, 4H), 6,76-6,79 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,35-4,37 (m, 2H), 3,75-3,92 (m, 4H), 3,59-3,68 (m, 2H), 3,41-3,54 (m, 4H), 3,17 (s, 54H), 2,89 (s, 2H), 2,34 (bs, 4H), 2,17-2,19 (m, 2H), 1,98

(s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 490

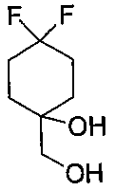
N-({5-cloro-6-[(4,4-diflúor-1-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 490A

1,1-difluoro4-metilenociclohexano

Butil lítio (12,32 mL, 2,5 M solução em hexanos) foi adicionado a uma solução de cloreto de metiltrifenilfosfônio (9,63 g) em tetrahidrofurano (50 mL) a 0°C, e a reação foi agitada por 5 minutos. 4,4-Difluorociclohexanona (3,76 g) em dioxano (150 mL) foi então adicionado, e a reação foi agitada por 30 minutos. Água (3 mL) foi adicionada, e, em seguida, hexano (150 mL) foi lentamente adicionado, a reação foi filtrada, e a solução carried on na etapa seguinte.

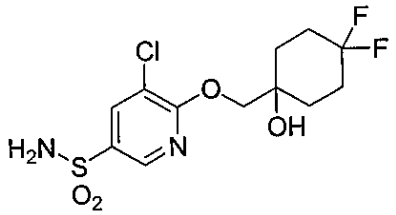


EXEMPLO 490B

4,4-diflúor-1-(hidroximetil)ciclohexanol

A uma solução do EXEMPLO 490A foi adicionada água (75 mL), em seguida, N-metthilmorfolina-N-óxido (6,4 mL, 50% solução em água) e OsO_4 (14,2 g, 2,5 % em peso de

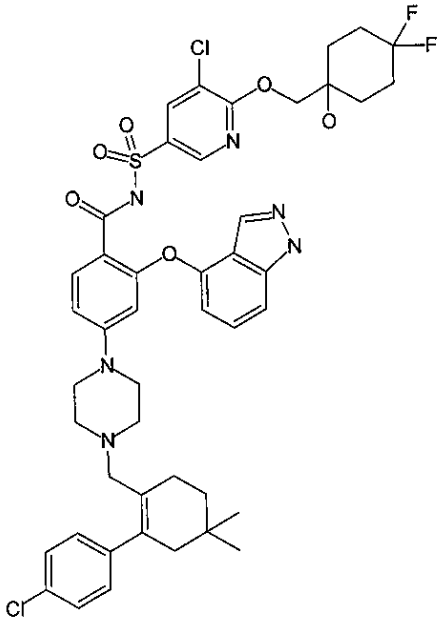
solução em terc-butanol) foram adicionados, e a reação foi agitada por 96 horas a 50°C. A solução foi resfriada para temperatura ambiente, tratada com solução de $Na_2S_2O_3$ aquosa saturada (100 mL) por 30 minutos, e, em seguida, acidificada com HCl aquoso concentrado. A solução foi, em seguida, extraída três vezes com acetato de etila, e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com 1M HCl aquoso, e salmoura, e concentradas. A mistura bruta foi cromatografada em sílica gel usando 10-100% acetato de etila em hexanos, e, em seguida, 5% metanol em acetato de etila para dar o produto.



EXEMPLO 490C

5-cloro-6-((4,4-diflúor-1-hidroxiciclohexil)metóxi)piridina-3-sulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 490B por tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol e EXEMPLO 387A pelo EXEMPLO 329A no EXEMPLO 329B.

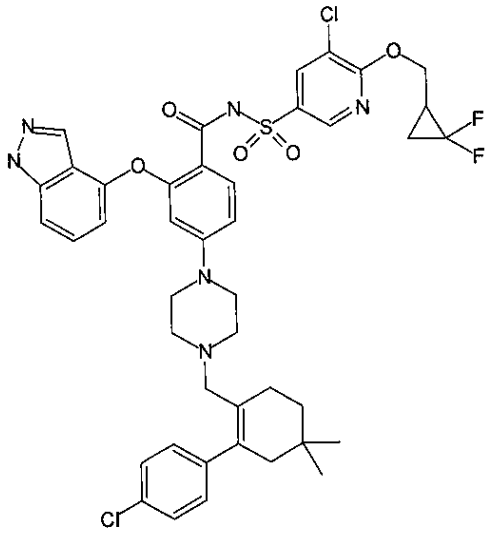


EXEMPLO 490D

N-({5-cloro-6-[(4,4-diflúor-1-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

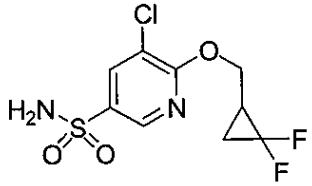
Uma mistura de 4-dimetilaminopiridina (28 mg), cloridrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (62 mg), EXEMPLO 435D (108 mg) e EXEMPLO 490C (55 mg) em diclorometano (4 mL) foi agitada durante a noite. A mistura foi cromatografada em sílica gel usando 50-100% acetato de etila em hexanos, e, em seguida, 5% metanol em acetato de etila como eluente para dar o produto protegido. Este material foi retomado em

1M fluoreto de tetrabutil amônio (8 mL) e a mistura resultante foi agitada por 4 dias a 50°C e concentrada. O resíduo foi neutralizado com $NaHCO_3$ e extraído com diclorometano. A camada de diclorometano foi concentrada e cromatografada em sílica gel usando 50-100% acetato de etila em hexanos, e, em seguida, 5% metanol em acetato de etila como eluente para dar o produto. ^1H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,05 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,12 (dd, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,17 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (m, 2H).



EXEMPLO 491

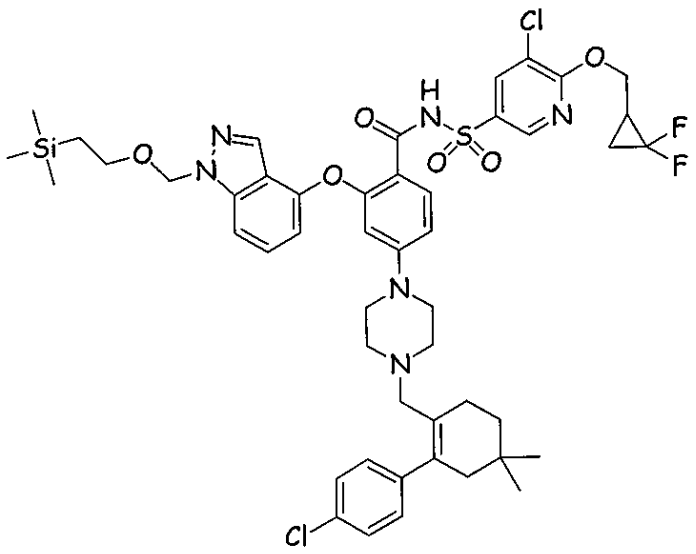
N-({5-cloro-6-[(2,2-difluorociclopropil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 491A

5-cloro-6-((2,2-difluorociclopropil)metóxi)piridina-3-sulfonamida

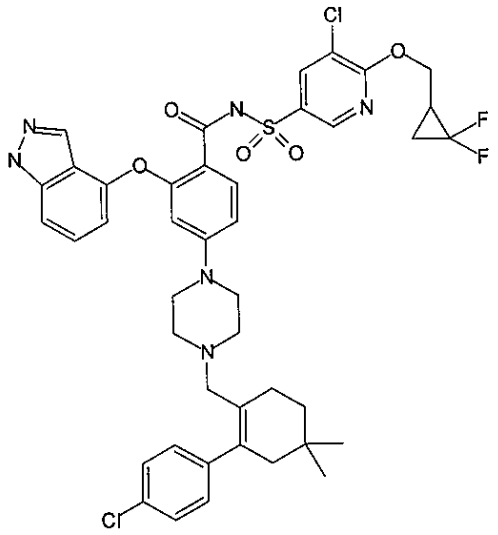
O composto do título foi preparado através da substituição de (2,2-difluorociclopropil)metanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol e EXEMPLO 387A pelo EXEMPLO 329A no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 491B

N-(5-cloro-6-((2,2-difluorociclopropil)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 435D pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 491A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.



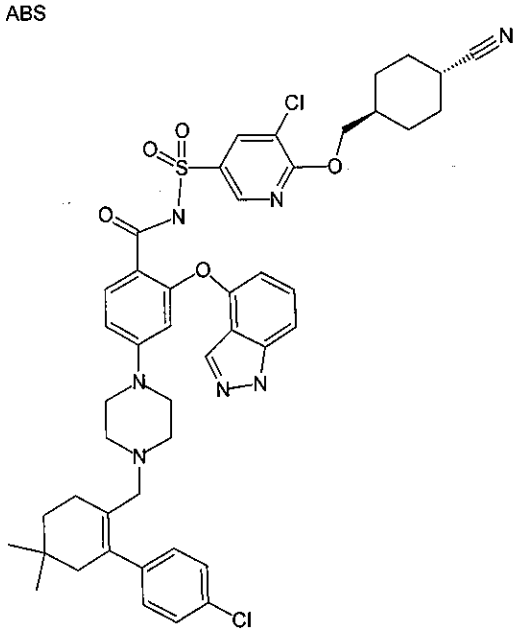
EXEMPLO 491C

N-({5-cloro-6-[(2,2-difluorociclopropil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

EXEMPLO 491B (0,196 g) foi tratado com fluoreto de tetrabutil amônio (1M em tetrahidrofurano) (2,000 mL), aquecido a 50 °C durante a noite, resfriado para temperatura ambiente e, em seguida, tratado com 1N solução de NaOH aquosa (2,0 mL). A mistura foi agitada por 5 horas à temperatura ambiente e, em seguida, extraída com CH_2Cl_2. Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos ($MgSO_4$), filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa em uma coluna C18 usando um gradiente

de 20-80% acetonitrila/0,1% ácido trifluoroacético em água para dar o composto do título como o sal de trifluoroacetato. O sal de ácido trifluoroacético foi dissolvido em diclorometano, lavado com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e salmoura, seco (Na_2SO_4), filtrado, concentrado, transformado em pasta fluida em CH_3CN, concentrado novamente e seco durante a noite em um forno a vácuo a 80 °C para dar o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, piridina-d_5) □ 14,62 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,37 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,87 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,17 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,27 (m, 7H), 1,99 (s, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,38 (m, 3H), 0,96 (s, 6H).

ABS



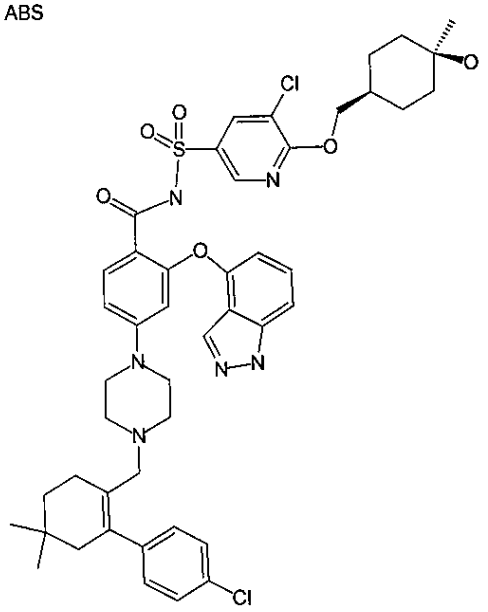
EXEMPLO 492

N-({5-cloro-6-[(trans-4-cianociclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

Uma solução do EXEMPLO 483D (50 mg) em dioxano (12 mL) e piridina (1,2 mL) foi resfriada em um banho de água gelada. A mistura foi levemente aquecida através de remoção do banho de gelo e, em seguida, ácido trifluoroacético (0,3 mL) foi adicionado. A reação foi agitada por 1 hora e resfriada lentamente com metanol e NaOH aquoso. A mistura resultante foi agitada por 1 hora e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa, e eluído com 40% - 70% acetonitrila em 0,1% ácido trifluoroacético água durante 40 minutos. As frações desejadas foram concentradas para remover acetonitrila, neutralizadas com $NaHCO_3$ e extraídas com diclorometano. A camada de diclorometano foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada, concentrada e seca para prover o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,10 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,02 - 7,11 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,19 (d, 2H), 3,22 (s, 4H), 2,97 (s, 2H), 2,59 - 2,71 (m, 1H), 2,41 (s, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,05 (dd, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,79 - 1,90 (m, 3H), 1,47 - 1,62 (m, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,04 - 1,19 (m, 2H), 0,94

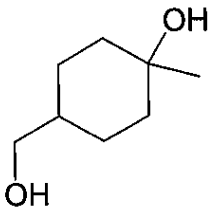
(s, 6H).

ABS



EXEMPLO 493

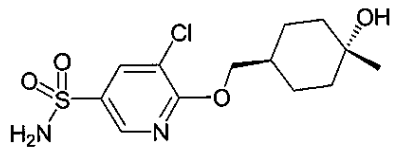
N-({5-cloro-6-[(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 493A

4-(hidroximetil)-1-metilciclohexanol

4-(Hidroximetil)ciclohexanona (800 mg) em tetrahidrofurano (15 mL) foi tratado com 3 M cloreto de metilmagnésio em tetrahidrofurano (6,24 mL) a 0°C. A reação foi aquecida para temperatura ambiente durante 2 horas e resfriada lentamente com metanol e água. A mistura resultante foi concentrada e o resíduo foi suspenso em acetato de etila. Os precipitados foram filtrados e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia, eluindo com 0-100% acetato de etila em hexano para prover o composto do título.

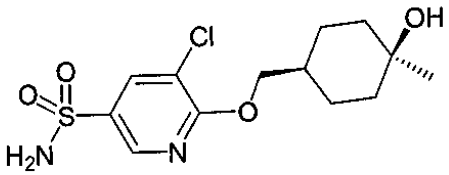


EXEMPLO 493B

5-cloro-6-((trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)piridina-3-sulfonamida

EXEMPLO 493A (970 mg) e EXEMPLO 387A (1,6 g) em N,N-dimetilformamida (8 mL) foram tratados com hidreto de sódio (1,8 g, 60%) em temperatura ambiente por 2 dias.

A reação foi resfriada lentamente com água. A mistura resultante foi neutralizada com HCl aquoso diluído, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa, e foi eluindo com 30-45% acetonitrila em 0,1% ácido trifluoroacético água para prover o composto do título.



EXEMPLO 493C

5-cloro-6-((cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)piridina-3-sulfonamida

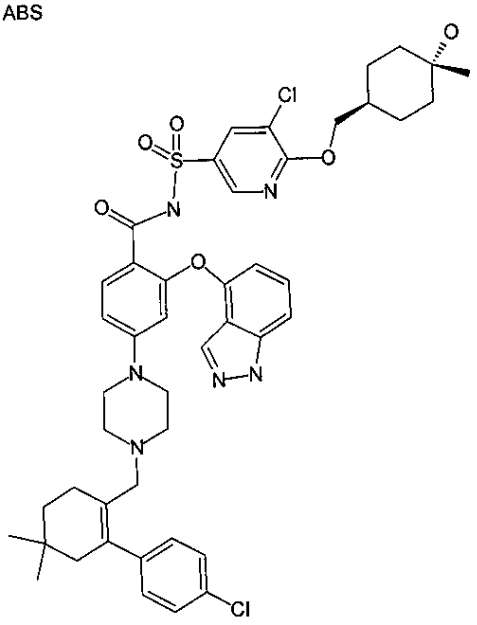
EXEMPLO 493A (970 mg) e EXEMPLO 387A (1,6 g) em N,N-dimetilformamida (8 mL) foram tratados com hidreto de sódio (1,8 g, 60%) em temperatura ambiente por 2 dias. A reação foi resfriada lentamente com água. A mistura resultante foi neutralizada com HCl aquoso diluído, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa, e foi eluindo com 30-45% acetonitrila em 0,1% ácido trifluoroacético água para prover o composto do título.

EXEMPLO 493D

N-({5-cloro-6-[(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

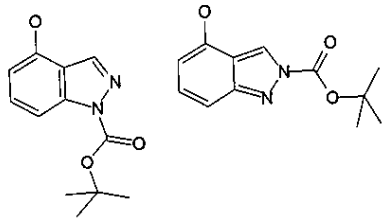
Uma mistura de 4-dimetilaminopiridina (175,0 mg), cloridrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (82 mg), EXEMPLO 435D (251 mg) e EXEMPLO 493C (120 mg) em diclorometano (6 mL) foi agitados durante a noite e concentrados. O resíduo foi dissolvido em uma solução de monohidrato tetrahidrofurano de fluoreto de tetrabutil amônio 1 M (11 mL) e a solução resultante foi refluxada por 9 horas e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa, eluído com 40% - 70% acetonitrila em 0,1% ácido trifluoroacético-água durante 40 minutos. As frações desejadas foram concentradas para remover acetonitrila, neutralizadas com $NaHCO_3$ e extraídas com diclorometano. A camada de diclorometano foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada, concentrada e seca para prover o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,11 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,03 - 7,11 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,21 (s, 4H), 2,86 - 3,05 (m, 1H), 2,40 (s, 2H), 2,18 (s, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,63 - 1,78 (m, 1H), 1,50 - 1,62 (m, 4H), 1,36 - 1,49 (m, 4H), 1,20 - 1,34 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 494

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

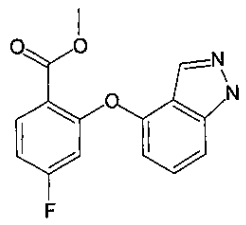


EXEMPLO 494A

Éster de terc-butila de ácido 4-Hidróxi-indazol-1-carboxílico e éster de terc-butila de ácido 4-hidróxi-indazol-2-carboxílico

4-Hidroxiindazol (3,94 g) foi adicionado a tetrahidrofurano (250 mL) e resfriado para 0°C usando um banho de gelo. Hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 1,23 g) foi adicionado e a mistura foi agitada a 0°C por cinco minutos. A mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por mais 20 minutos. A mistura foi novamente resfriada para 0°C usando um banho de gelo, e terc-butildimetilclorossilano (4,65 g) foi adicionado. A mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por 16 horas. O volume de solvente foi reduzido sob vácuo, o resíduo filtrado a vácuo sobre uma almofada de silica gel e lavado com acetato de etila, e o solvente foi removido sob vácuo. Ao resíduo foi adicionado acetonitrila (200 mL), dicarbonato de di-terc-butila (7,06 g), e 4-(dimetilamino)piridina (0,359 g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por três horas e o solvente foi removido sob vácuo. Ao resíduo foi adicionado tetrahidrofurano (200 mL) e fluoreto de tetrabutilamônio (1M em tetrahidrofurano, 82 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por quatro dias, o solvente removido sob vácuo, e o resíduo reto-

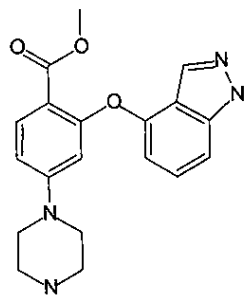
mado em acetato de etila. A mistura foi extraída com cloreto de amônio aquoso saturado, extraída com salmoura, e seca sobre sulfato de sódio anidro. A mistura foi filtrada a vácuo sobre silica gel e o solvente removido sob vácuo para dar a mistura dos dois produtos, que foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional.



EXEMPLO 494B

Éster de metila de ácido 4-Flúor-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-benzóico

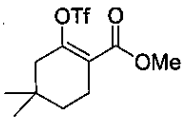
EXEMPLO 494A (5,56 g) foi adicionado a diglima (200 mL), e terc-butóxido de potássio (1M em tetrahidrofurano, 30,8 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos, 2,4-difluorobenzoato de metila foi adicionado, e a mistura foi aquecida a 115°C por 16 horas. A mistura foi resfriada, o solvente foi removido sob vácuo, o resíduo foi retomado em diclorometano (100 mL), e ácido trifluoroacético (22,6 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas, o solvente foi removido sob vácuo, o resíduo foi retomado em acetato de etila e lavado com uma mistura de bicarbonato de sódio aquoso saturado, e a camada orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro. O material foi purificado por cromatografia de coluna flash em sílica gel usando 30% acetato de etila (in hexanos) aumentando para 40% acetato de etila (in hexanos).



EXEMPLO 494C

Éster de metila de ácido 2-(1H-Indazol-4-ilóxi)-4-piperazin-1-il-benzóico

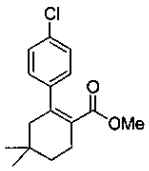
EXEMPLO 494B (2,00 g) e piperazina (2,71 g) foram adicionados a dimetilsulfóxido (60 mL) e aquecidos to 100°C por uma hora. A mistura foi resfriada, adicionada a diclorometano, lavada com água duas vezes, lavada com uma mistura de bicarbonato de sódio aquoso saturado e seca sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi removido sob vácuo.



EXEMPLO 494D

4,4-dimetil-2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de metila

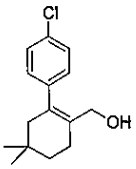
A uma suspensão de NaH lavado com hexano (17 g) em diclorometano (700 mL), 5,5-dimetil-2-metóxicarbonilciclohexanona (38,5 g) foi adicionado em gotas a 0°C. Após agitação por 30 minutos, a mistura foi resfriada para –78°C e anidrido trifluorometanossulfônico (40 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente e agitada por 24 horas. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada para dar o produto.



EXEMPLO 494E

2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de metila

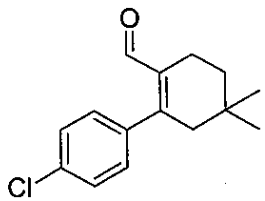
EXEMPLO 494D (62,15g), ácido 4-clorofenilborônico (32,24 g), CsF (64 g) e tetra-cis(trifenilfosfina)paládio(0) (2g) em 2:1 1,2-dimetoxietano/metanol (600 mL) foram aquecidos para 70 ^{0}C por 24 horas. A mistura foi concentrada. Éter (4x 200 mL) foi adicionado e a mistura foi filtrada. A solução de éter combinada foi concentrada para dar o produto.



EXEMPLO 494F

(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

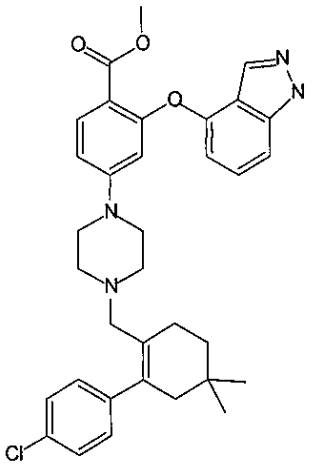
A uma mistura de $LiBH_4$ (13g), EXEMPLO 494E (53,8 g) e éter (400 mL), metanol (25 mL) foi adicionado lentamente por seringa. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas. A reação foi resfriada lentamente com 1N HCl aquoso com resfriamento. A mistura foi diluída com água e extraída com éter (3x 100mL). Os extratos foram secos (Na_2SO_4) e concentrados. O produto bruto foi cromatografado em sílica gel com 0-30% acetato de etila/hexanos.



EXEMPLO 494G

2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldeído

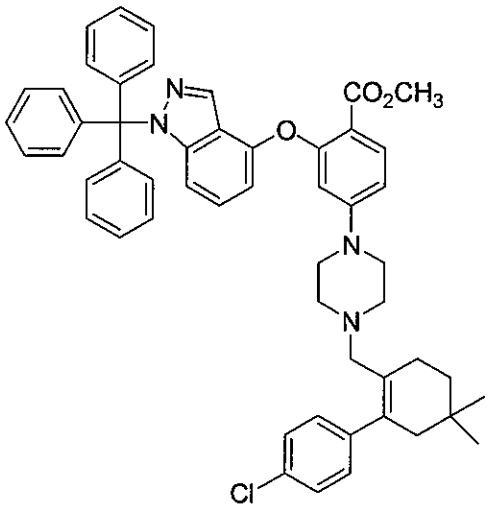
A uma solução do EXEMPLO 494F em diclorometano (120 mL) a 0 °C foi adicionado periodinano Dess-Martin (17,7 g) e a reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente. A reação foi diluída com diclorometano (200 mL), lavadas duas vezes com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O produto bruto foi filtrado através de um tampão de sílica gel para dar o composto do título.



EXEMPLO 494H

Éster de metila de ácido 4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-benzóico

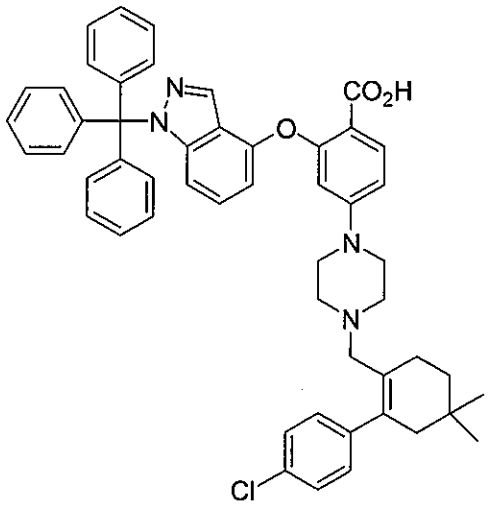
A diclorometano (60 mL) foram adicionados EXEMPLO 494C (2,500 g) e EXEMPLO 494G (2,029 g). A solução foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, triacetoxiborohidreto de sódio (1,804 g) foi adicionado e a solução agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A solução foi diluída com acetato de etila, lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, lavada com salmoura e a camada orgânica seca sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, a solução foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna flash em sílica gel usando 20-50% acetato de etila em hexanos.



EXEMPLO 494I

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzoato de metila

EXEMPLO 494H (300 mg) foi dissolvido em diclorometano (1,5 mL), resfriado para 0 °C, então trietilamina (0,22 mL) e cloreto de tritila (145 mg) foram adicionados. A reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diretamente colocada em uma coluna de sílica gel e eluída com 10-30% acetato de etila em hexanos para dar o composto do título.

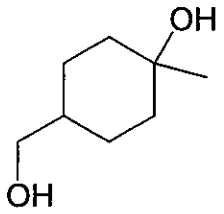


EXEMPLO 494J

Ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzóico

EXEMPLO 494I (0,591 g) foi dissolvido em tetrahidrofurano (6 mL) e metanol (2 mL) e à solução resultante foi adicionada 1M solução de LiOH aquosa (2,14 mL) e a reação foi aquecida para 60 °C por 5 horas. A reação foi resfriada e diluída com diclorometano (100 mL) e água (10 mL), e, em seguida, resfriada lentamente com 1N HCl aquoso (2 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (25 mL) e concentrada. Cromatografia de sílica gel (Reveleris 40 g) eluindo com um gradiente de 1% a 4% metanol/diclorometano

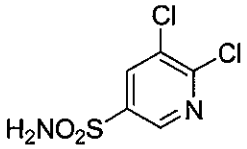
durante 30 minutos deu o composto do título.



EXEMPLO 494K

4-(hidroximetil)-1-metilciclohexanol

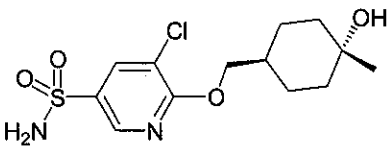
4-(Hidroximetil)ciclohexanona (800 mg) em tetrahidrofurano (15 mL) foi tratado com 3 M cloreto de metilmagnésio em tetrahidrofurano (6,24 mL) a 0°C. A reação foi aquecida para temperatura ambiente durante 2 horas e foi resfriada lentamente com metanol e água. A mistura resultante foi concentrada e o resíduo foi suspenso em acetato de etila. Os precipitados foram filtrados e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia, eluindo com 0-100% acetato de etila em hexano para prover o composto do título.



EXEMPLO 494L

5,6-dicloropiridina-3-sulfonamida

A uma solução de cloreto de 5,6-dicloropiridina-3-sulfonila (32,16 g) em álcool de isopropila (300 mL) a 0 °C foi adicionada uma solução aquosa a 30% de NH_4OH (50,8 mL). Após agitação durante a noite, o solvente foi reduzido para 1/3 do volume original. Este foi, então, dividido entre água e acetato de etila. A camada aquosa foi extraída com mais acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi cromatografado em sílica gel. O material foi, então, transformado em pasta fluida em 1:9 acetato de etila/hexanos, filtrado e seco sob vácuo para dar o composto do título.



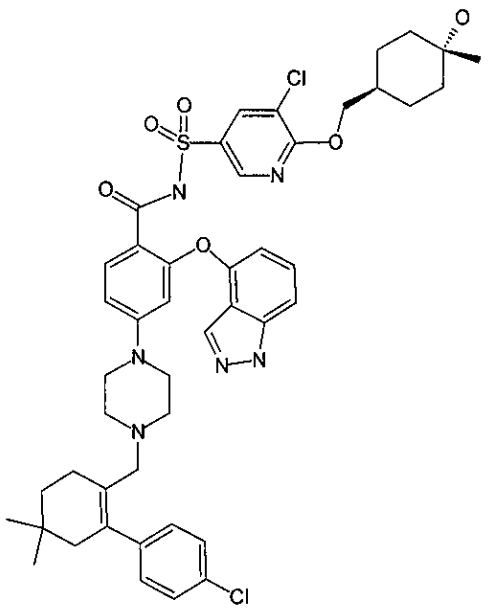
EXEMPLO 494M

5-cloro-6-((trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)piridina-3-sulfonamida

EXEMPLO 494K (970 mg) e EXEMPLO 494L (1,6 g) em N,N-dimetilformamida (8 mL) foram tratados com hidreto de sódio (1,8 g, 60%) em temperatura ambiente por 2 dias. A reação foi resfriada lentamente com água. A mistura resultante foi neutralizada com HCl aquoso diluído e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa, e foi elu-

indo com 30-45% acetonitrila em 0,1% ácido trifluoroacético/água para prover o composto do título.

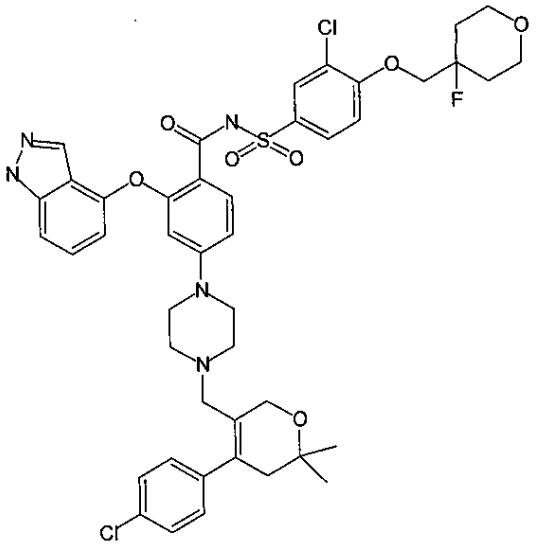
ABS



EXEMPLO 494N

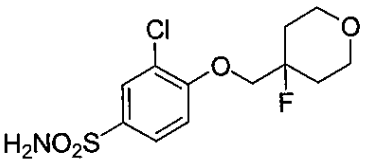
N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

Uma mistura do EXEMPLO 494J (3,4 g), EXEMPLO 494M (1,539 g), N, N-dimetilpiridin-4-amina (2,043 g) e cloridrato de N^1-((etilimino)metileno)-N^3,N^3-dimetilpropano-1,3-diamina (1,042 g) em diclorometano (65 mL) foi agitada durante a noite. Água (5 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi resfriada em um banho de gelo e, em seguida, ácido trifluoroacético (5 mL) foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada enquanto aquecida de 0 °C para temperatura ambiente e, em seguida, agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sem aquecimento e o resíduo foi suspenso em uma mistura de dimetilsulfóxido e metanol (1:1, 40 mL). Os precipitados foram filtrados. O filtrado foi carregado em uma coluna C18, eluído com 40%-70% acetonitrila em 0,1% ácido trifluoroacético-água. As frações desejadas foram concentradas para remover acetonitrila, neutralizadas com $NaHCO_3$ e extraídas com diclorometano. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada, concentrada e seca para prover o composto do título. ^{1}H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,11 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,03 - 7,12 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,18 - 4,31 (m, 3H), 3,15 - 3,26 (m, 4H), 2,96 (s, 2H), 2,28 - 2,48 (m, 3H), 2,18 (s, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,69 - 1,82 (m, 3H), 1,56 (d, 2H), 1,34 - 1,45 (m, 4H), 1,16 - 1,27 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 496

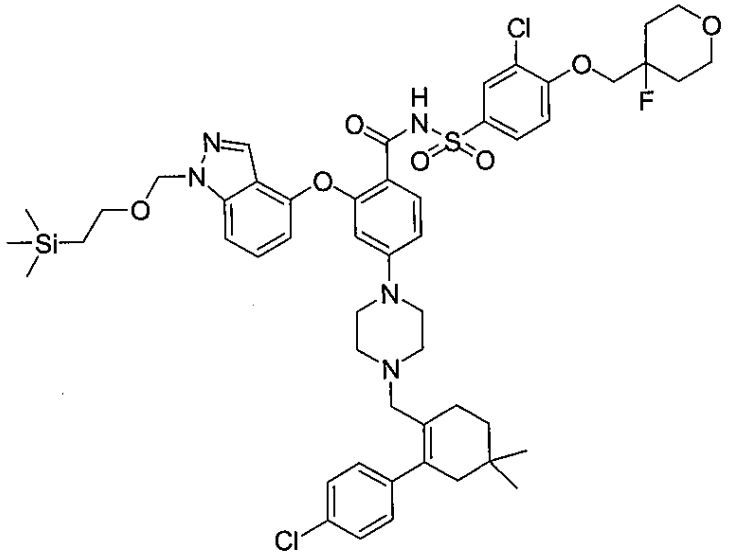
N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 496A

3-cloro-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)bezenossulfonamida

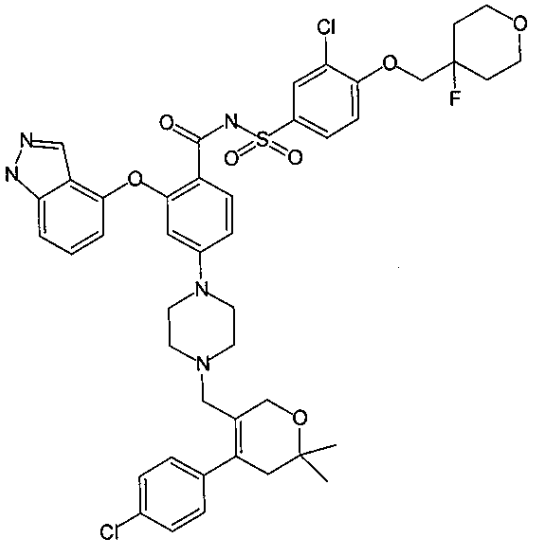
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 306C por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol e 3-cloro-4-fluorobezenossulfonamida pelo EXEMPLO 329A no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 496B

N-(3-cloro-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)fenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

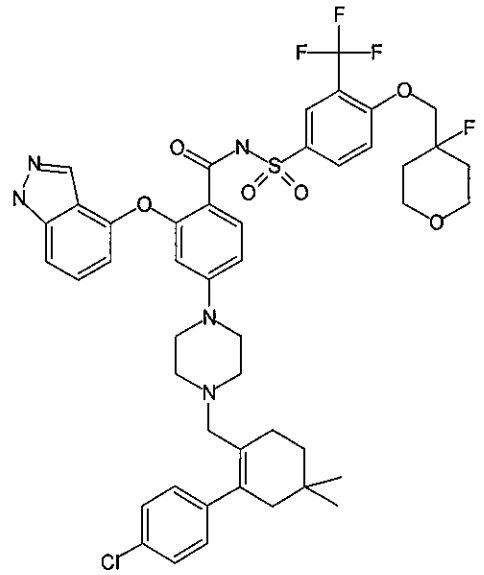
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 496A pelo EXEMPLO 1F e EXEMPLO 435D pelo EXEMPLO 27G no EXEMPLO 27H.



EXEMPLO 496C

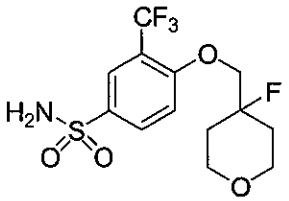
N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 496B pelo EXEMPLO 435E no EXEMPLO 435F. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,16 (s, 1H), 11,62 (v br s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,15 (m, 5H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,25 (d, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,17 (br m, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,25 (br m, 4H), 2,16 (s, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,20 (s, 6H).



EXEMPLO 497

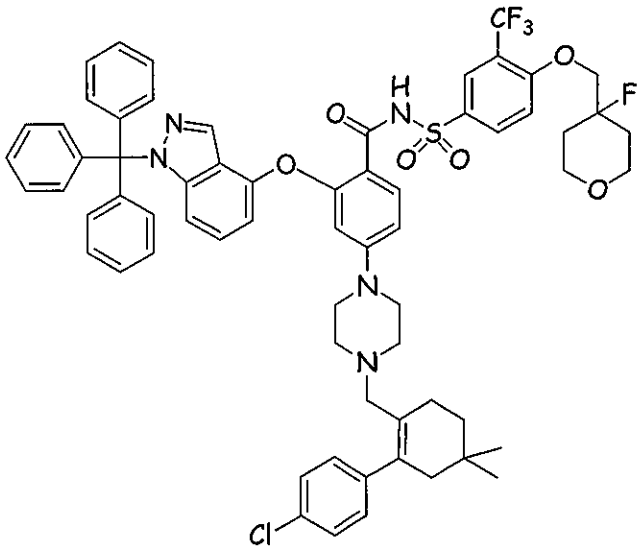
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-(trifluorometil)fenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 497A

4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)-3-(trifluorometil)bezenossulfonamida

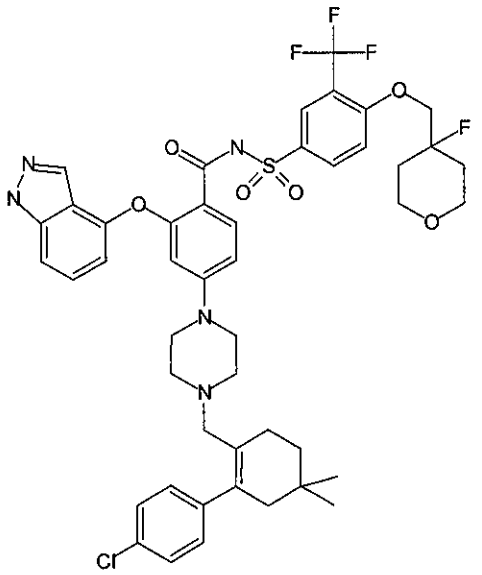
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 306C por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol e 4-flúor-3-(trifluorometil)bezenossulfonamida pelo EXEMPLO 329A no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 497B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)-3-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

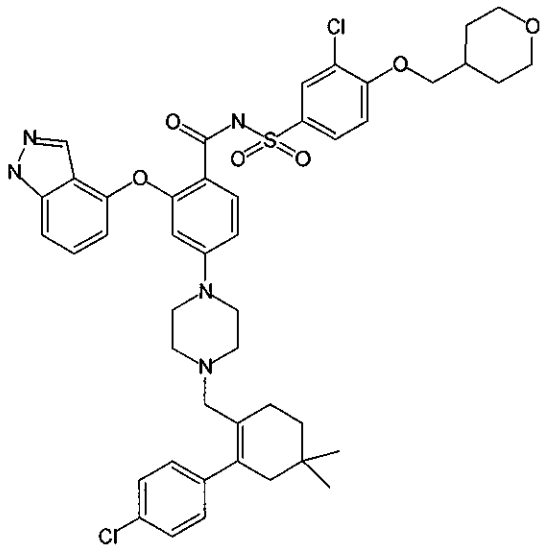
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 498C pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 497A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 497C

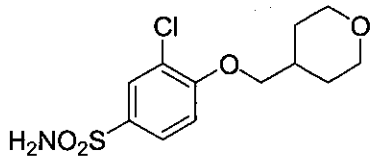
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-(trifluorometil)fenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

EXEMPLO 497B (0,1557 g) em diclorometano (1,5 mL) a 0 °C foi tratado em gotas com ácido trifluoroacético (1,041 mL), agitado por 1 hora, diluído com CH_2Cl_2 e basificado com solução de $NaHCO_3$ saturada. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O concentrado foi cromatografado em sílica gel com 0 a 4% metanol em CH_2Cl_2 como o eluente. ^1H RMN (500 MHz, piridina -d_5) □ 14,59 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,09 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,78 (td, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,29 (t, 2H), 2,21 (m, 4H), 1,95 (m, 6H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).



EXEMPLO 498

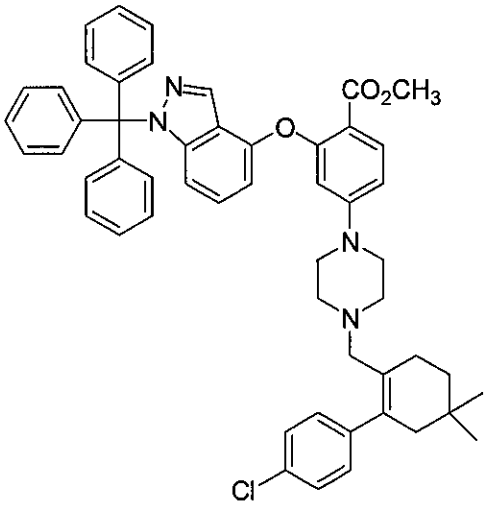
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 498A

3-cloro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)bezenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição do 3-cloro-4-fluorobezenossulfonamida pelo EXEMPLO 329A no EXEMPLO 329B.

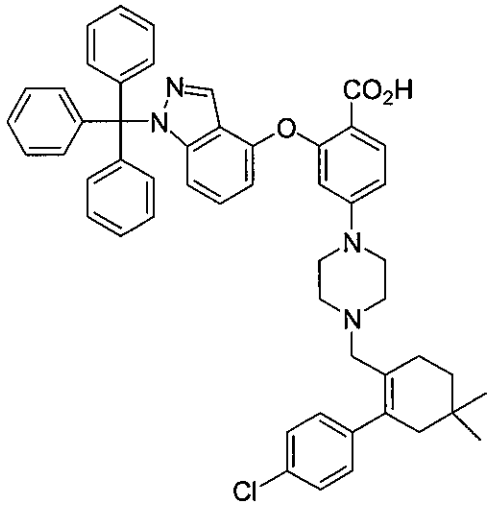


EXEMPLO 498B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzoato de metila

EXEMPLO 400D (300 mg) foi dissolvido em diclorometano (1,5 mL), resfriado para 0° C, em seguida, trietilamina (0,22 mL) e cloreto de tritila (145 mg) foram adicionados. A

reação foi deixada chegar à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diretamente colocada em uma coluna de sílica gel e eluído com 10-30% acetato de etila em hexanos para dar o composto do título.



EXEMPLO 498C

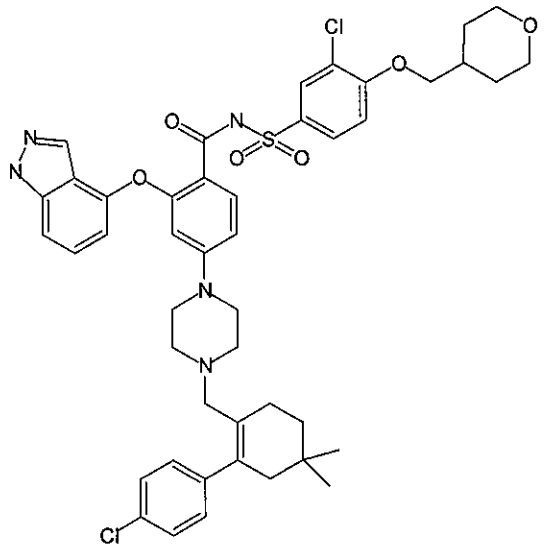
Ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzóico

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 498B pelo EXEMPLO 175D no EXEMPLO 175E.

EXEMPLO 498D

N-(3-cloro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)fenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 498C pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 498A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.

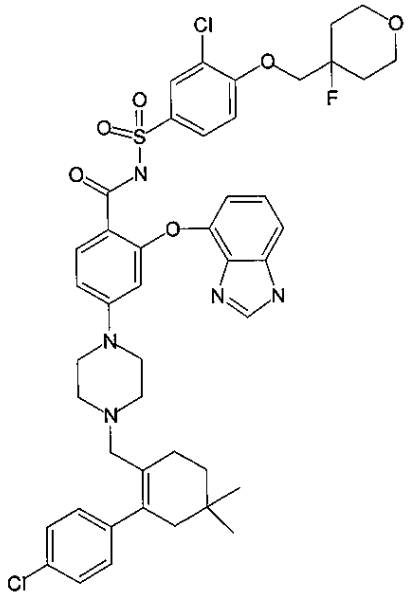


EXEMPLO 498E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-cloro-4-

(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

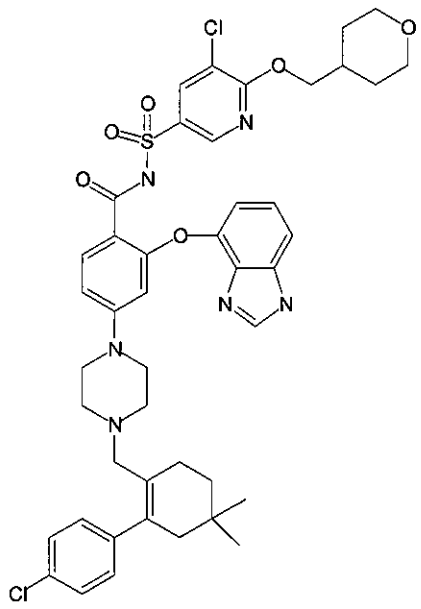
EXEMPLO 498D (150 mg) foi dissolvido em diclorometano (3,5 mL) e ácido trifluoroacético (3,5 mL). Após agitação em temperatura ambiente por 30 minutos, a reação foi vertida em $NaHCO_3$ aquoso saturado e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4. Após filtração e concentração o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa em uma coluna C18 usando um gradiente de 40-60% acetonitrila/0,1% ácido trifluoroacético em água para dar o composto do título como o sal de trifluoroacetato. O sal de ácido trifluoroacético foi dissolvido em diclorometano (6 mL) e lavado com 50% $NaHCO_3$ aquoso. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada para dar o composto do título. ^{1}H RMN (400MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,16 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,97 (d, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,18 (br m, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,27 (br m, 4H), 2,18 (br m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,40 (m, 4H) 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 499

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida

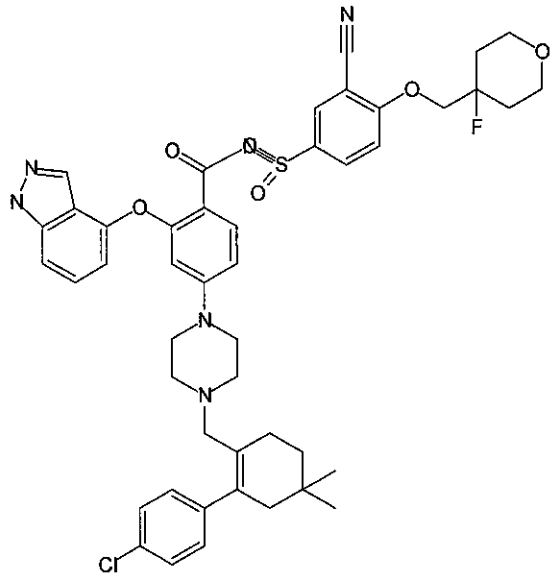
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 496A pelo EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 8,58 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,72-6,68 (m, 2H), 4,17 (d, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 2,03-1,95 (m, 6H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 500

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}benzamida

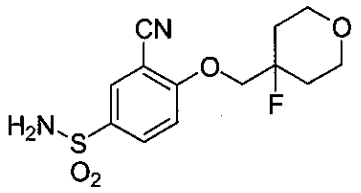
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 387B pelo EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 9,16 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,73-6,68 (m, 2H), 4,21 (d, 2H), 3,99 (dd, 2H), 3,33 (dt, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,60 (d, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 501

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-

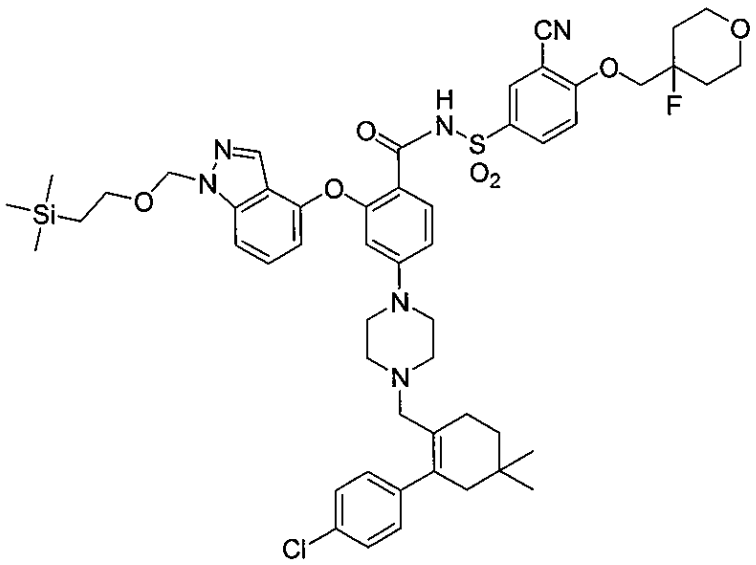
[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]fenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 501A

3-ciano-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)bezenossulfonamida

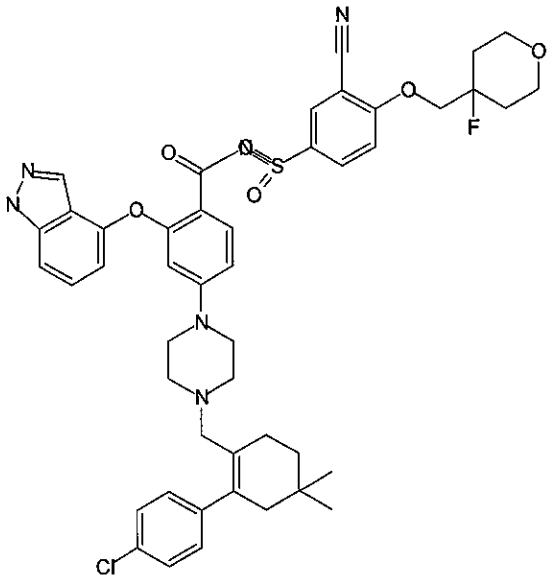
O composto do título foi preparado através da substituição de (4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol e 3-ciano-4-fluorobezenossulfonamida pelo EXEMPLO 329A no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 501B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-ciano-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)fenilsulfonil)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

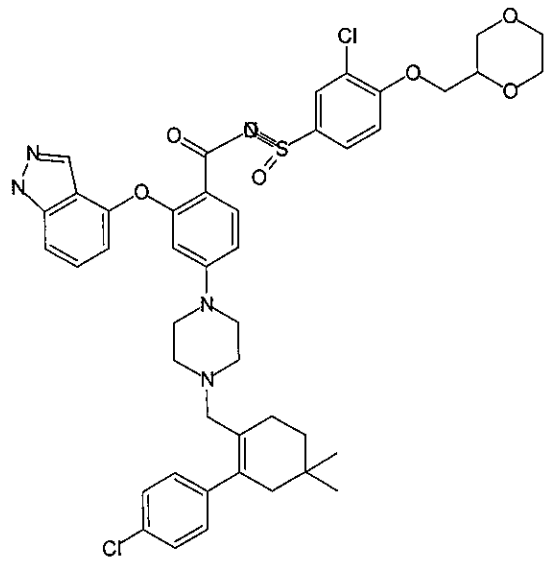
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 501A pelo EXEMPLO 1F e EXEMPLO 435D pelo EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 501C

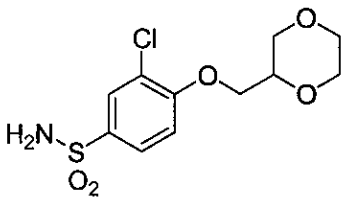
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]fenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 501B pelo EXEMPLO 435E no EXEMPLO 435F. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,09 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,17 (m, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 502

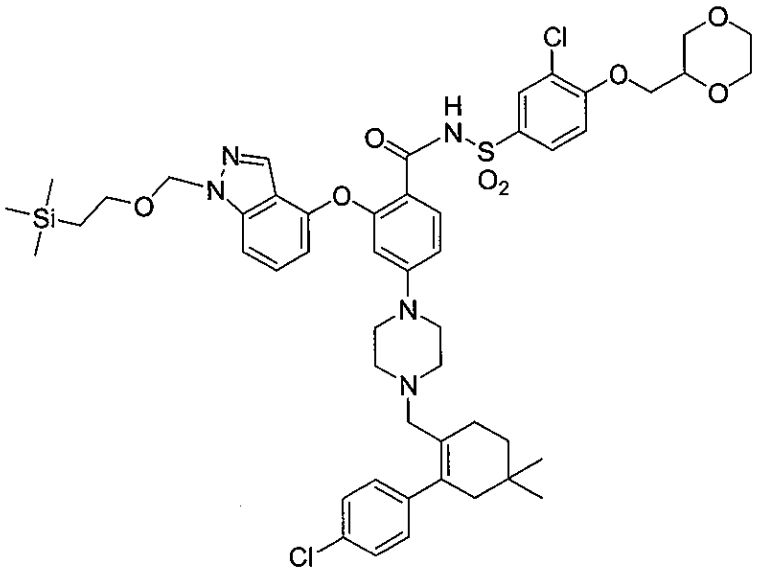
N-{[3-cloro-4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)fenil]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 502A

4-((1,4-dioxan-2-il)metóxi)-3-clorobezenossulfonamida

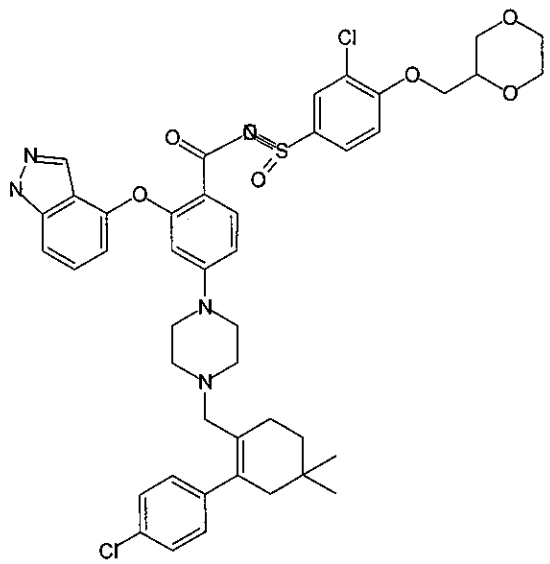
O composto do título foi preparado através da substituição de (1,4-dioxan-2-il)metanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol e 3-cloro-4-fluorobezenossulfonamida pelo EXEMPLO 329A no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 502B

N-(4-((1,4-dioxan-2-il)metóxi)-3-clorofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 502A pelo EXEMPLO 1F e EXEMPLO 435D pelo EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G.

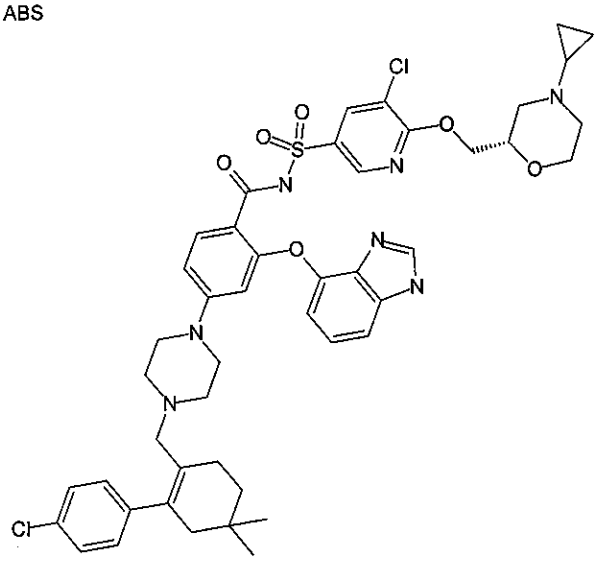


EXEMPLO 502C

N-{[3-cloro-4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)fenil]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

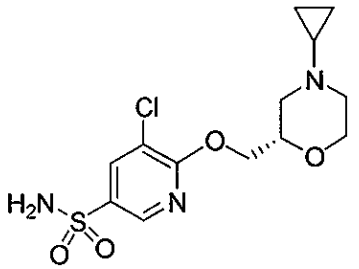
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 502B pelo EXEMPLO 435E no EXEMPLO 435F. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,02 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,23 (m, 1H), 0,93 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 503

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida

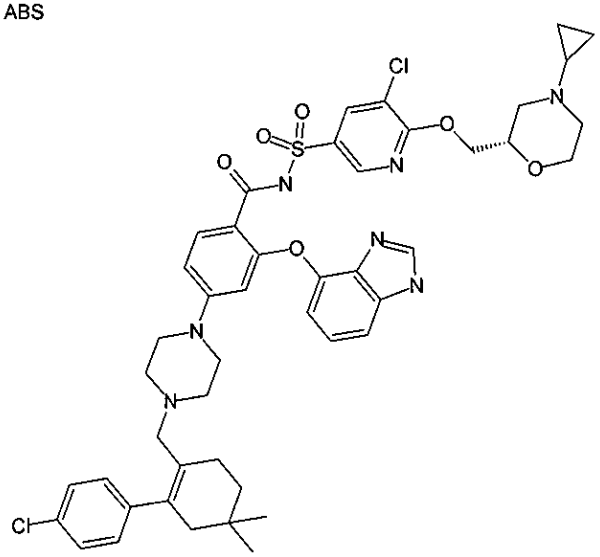


EXEMPLO 503A

(S)-5-cloro-6-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 423B pelo EXEMPLO 415B no EXEMPLO 432A.

ABS

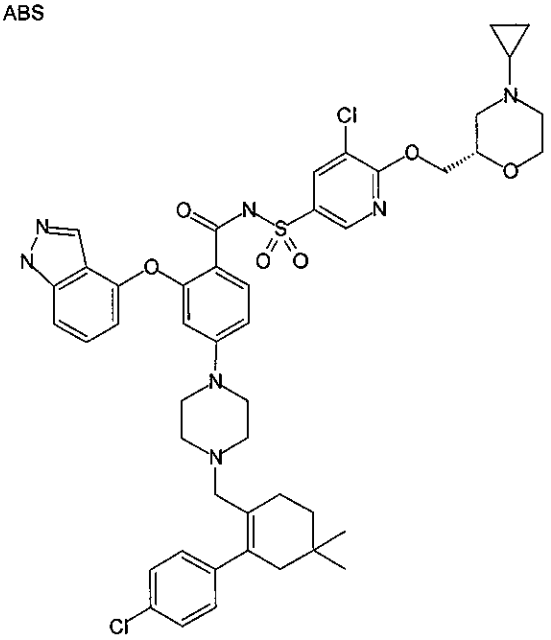


EXEMPLO 503B

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 503A pelo EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (400 MHz, piridina-d_5) □ 9,08 (d, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,51 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,62 - 4,57 (m, 1H), 4,52 - 4,48 (m, 1H), 3,99 (m, 1 H), 3,84 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,04 (m, 5H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 2H), 2,29 - 2,23 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,48 - 0,36 (m, 4H).

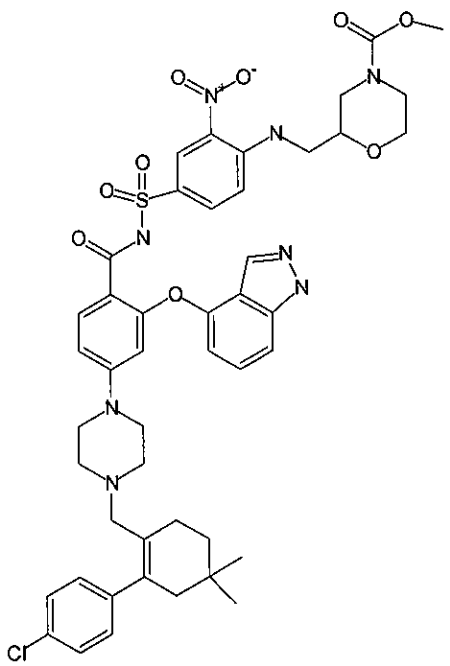
ABS



EXEMPLO 504

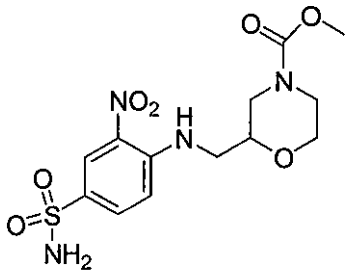
N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 503A pelo EXEMPLO 1F e EXEMPLO 400E pelo EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (400 MHz, piridina-d_5) □ 8,86 (d, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,14 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,13 - 7,10 (m, 3H), 6,88 - 6,85 (m, 2H), 6,49 (d, 1H), 5,41 (m, 2H), 4,62 - 4,57 (m, 1H), 4,51 - 4,47 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,16 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 4H), 2,24 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (m, 6H), 0,48 - 0,36 (m, 4H).



EXEMPLO 505

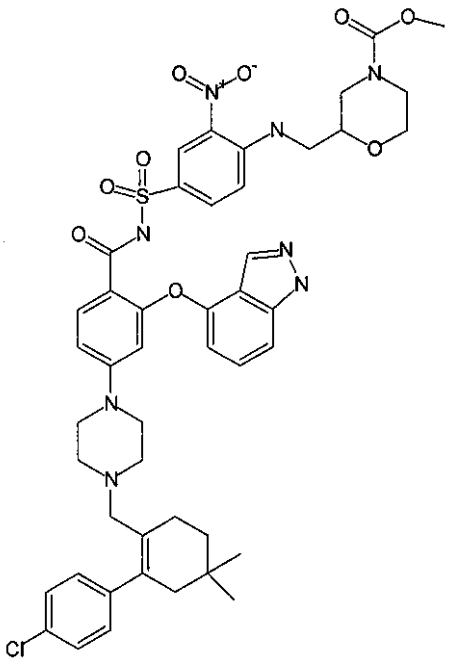
2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}morfolina-4-carboxilato de metila



EXEMPLO 505A

2-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolina-4-carboxilato de metila

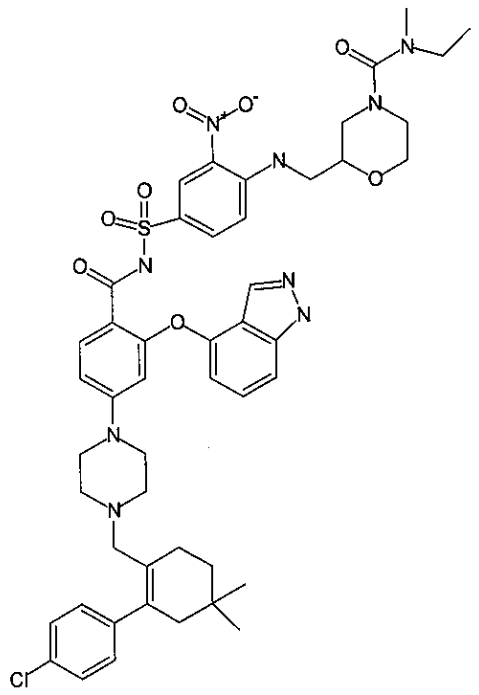
O composto do título foi preparado através da substituição de cloroformiato de metila por cloreto de acetila no EXEMPLO 457A.



EXEMPLO 505B

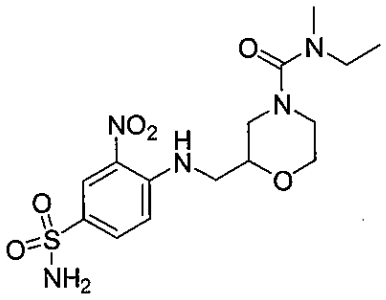
2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}morfolina-4-carboxilato de metila

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 400E pelo EXEMPLO 26C e EXEMPLO 505A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 14,58 (bs, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,82 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,87-6,82 (m, 3H), 6,53 (d, 1H), 4,29, 4,03 (bd, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,40 (m, 3H), 3,14 (m, 4H), 2,96 (dt, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).



EXEMPLO 506

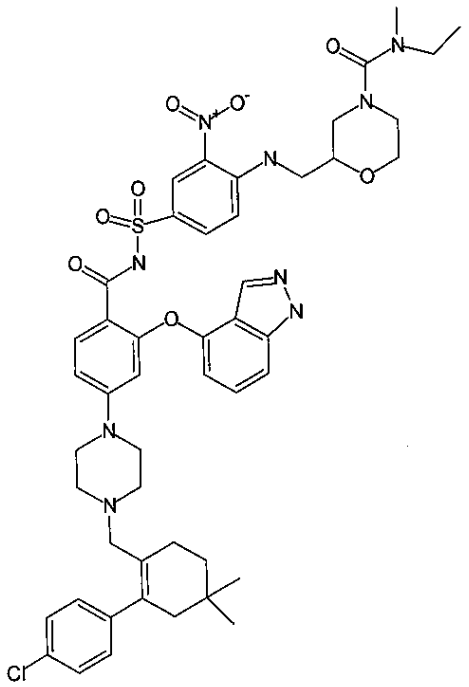
2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}-N-etil-N-metilmorfolina-4-carboxamida



EXEMPLO 506A

N-etil-N-metil-2-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolina-4-carboxamida

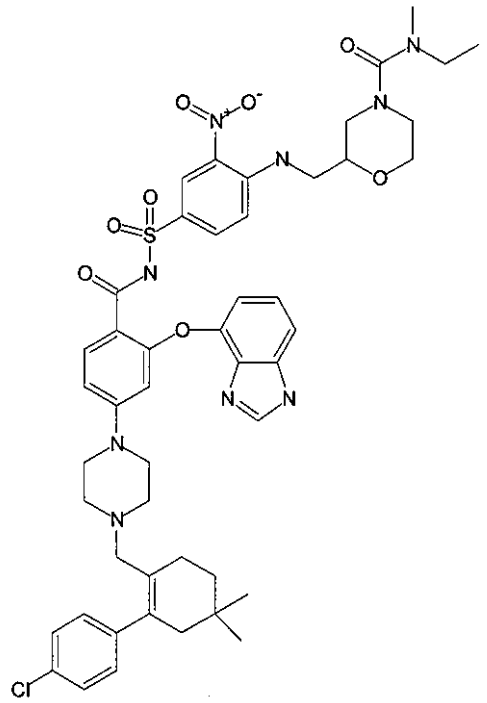
O composto do título foi preparado através da substituição de cloreto de *N*-etil-*N*-metil-carbamoíla por cloreto de acetila no EXEMPLO 457A.



EXEMPLO 506B

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}-N-etil-N-metilmorfolina-4-carboxamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 400E pelo EXEMPLO 26C e EXEMPLO 506A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 14,58 (bs, 1H), 9,07 (d, 1H), 8,82 (t, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,83-6,79 (m, 2H), 6,54 (d, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,62 (dt, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,21 (q, 2H), 3,14 (m, 4H), 3,00 (dt, 1H), 2,82 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,06 (t, 3H), 0,96 (s, 6H).

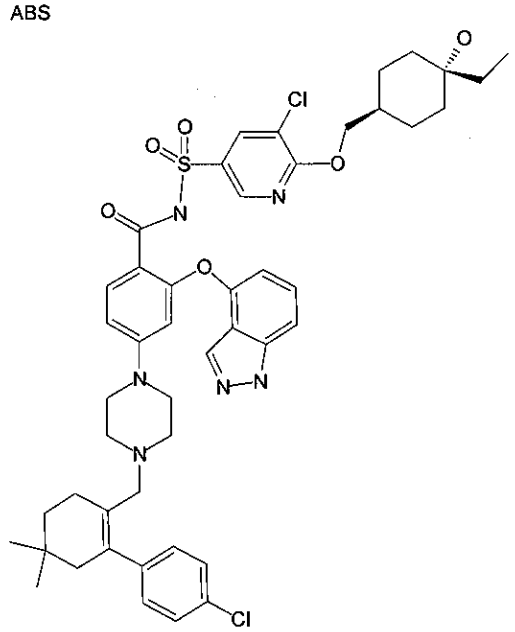


EXEMPLO 507

2-{[(4-{[2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}-N-etil-N-metilmorfolina-4-carboxamida

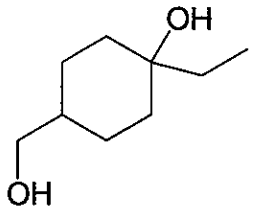
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 506A pelo EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 9,25 (d, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,64 (dt, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 2H), 3,21 (q, 2H), 3,03 (m, 5H), 2,92 (dd, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,76 (s, 5H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,06 (t, 3H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 508

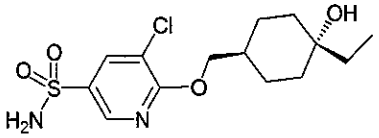
N-({5-cloro-6-[(trans-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 508A

1-etil-4-(hidroximetil)ciclohexanol

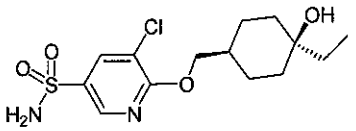
4-(Hidroximetil)ciclohexanona (1,22 g) em tetrahidrofurano (20 mL) foi tratado com 1M brometo de etilmagnésio em tetrahidrofurano (28,6 mL) a 0 °C. A reação foi aquecida para temperatura ambiente durante 4 horas e resfriada lentamente com metanol (2 mL) e água (2 mL). A mistura resultante foi concentrada e o resíduo foi suspenso em acetato de etila. Os precipitados foram filtrados e o filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia flash, eluído com 0-100% acetato de etila em hexano para prover o composto do título.



EXEMPLO 508B

5-cloro-6-((trans-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metóxi)piridina-3-sulfonamida

O composto do título foi preparado conforme descrito no EXEMPLO 493B através da substituição do EXEMPLO 493A com EXEMPLO 508A.

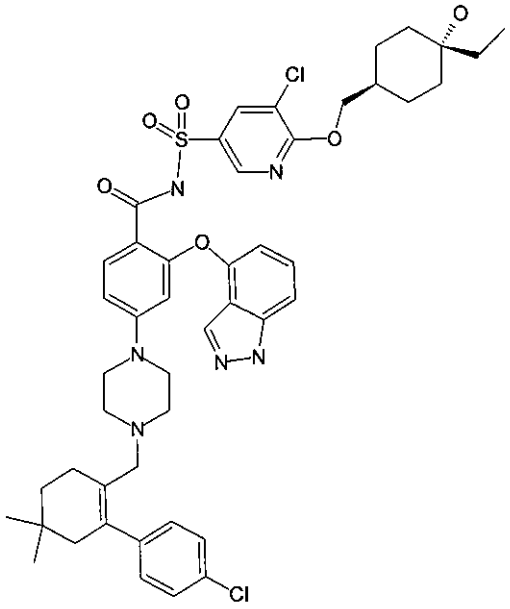


EXEMPLO 508C

5-cloro-6-((cis-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metóxi)piridina-3-sulfonamida

O composto do título foi preparado conforme descrito no EXEMPLO 493B através da substituição do EXEMPLO 493A com EXEMPLO 508A.

ABS

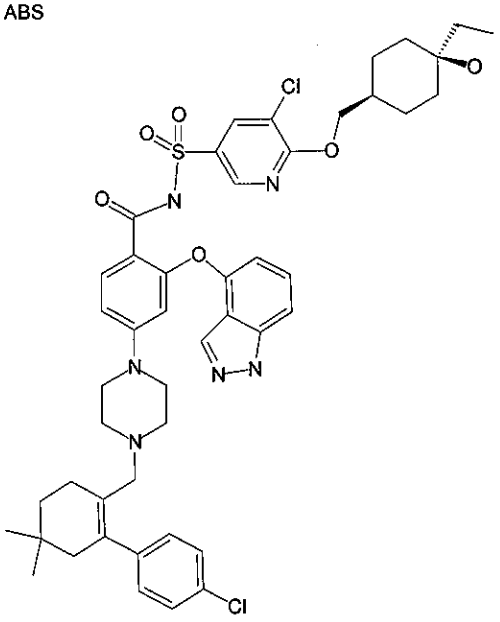


EXEMPLO 508D

N-({5-cloro-6-[(trans-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado conforme descrito no EXEMPLO 177 através da substituição do EXEMPLO 26C e EXEMPLO 1F com EXEMPLO 400E e EXEMPLO 508B, respectivamente. ^{1}H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,20 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,14 - 7,21 (m, 4H), 6,89 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 4,34 (d, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,24 - 3,33 (m, 4H), 3,02 (d, 2H), 2,46 (s, 4H), 2,28 (s, 2H), 2,09 (s, 2H), 1,77 - 1,96 (m, 3H), 1,61 - 1,76 (m, 3H), 1,48 - 1,60 (m, 4H), 1,21 - 1,47 (m, 5H), 1,04 (s, 6H), 0,91 (t, 3H).

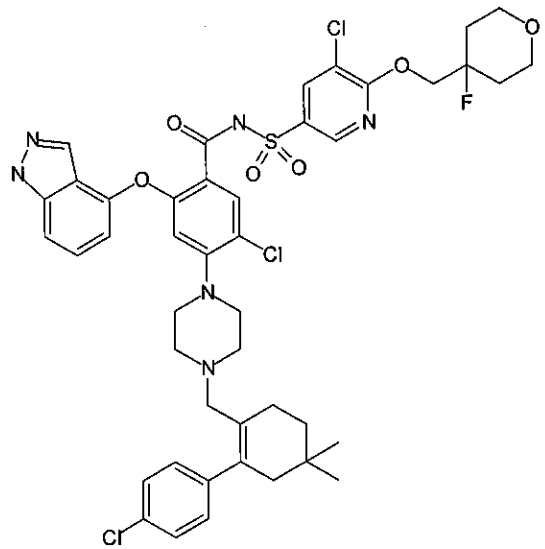
ABS



EXEMPLO 509

N-({5-cloro-6-[(cis-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

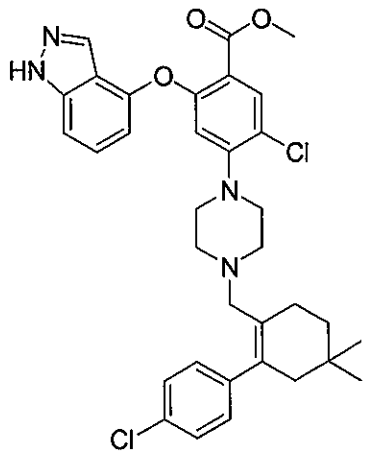
O composto do título foi preparado conforme descrito no EXEMPLO 177 através da substituição do EXEMPLO 26C e EXEMPLO 1F com EXEMPLO 400E e EXEMPLO 508C, respectivamente. ^{1}H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,10 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,03 - 7,11 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,12 - 6,15 (m, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,11 - 3,24 (m, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,24 - 2,41 (m, 3H), 2,18 (s, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,55 (d, 5H), 1,18 - 1,49 (m, 9H), 0,94 (s, 6H), 0,83 (t, 3H).



EXEMPLO 510

5-cloro-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-

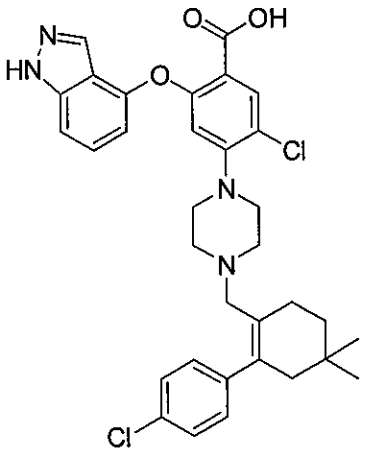
(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 510A

2-(1H-indazol-4-ilóxi)-5-cloro-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metila

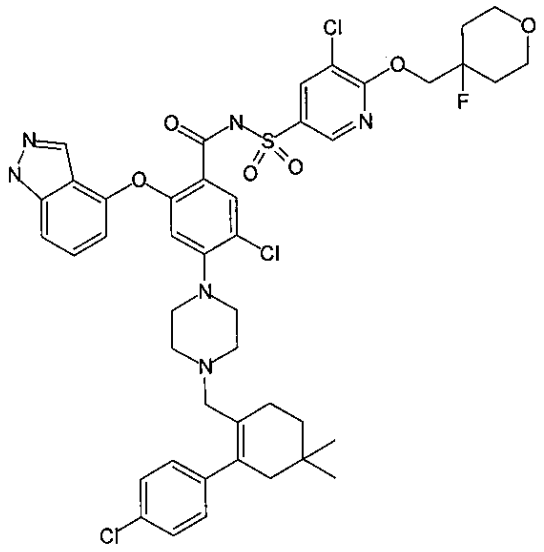
Uma mistura do EXEMPLO 400D (0,5 g) e 1-cloropirrolidina-2,5-diona (0,126 g) em acetonitrila (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash em sílica gel para dar o composto do título.



EXEMPLO 510B

Ácido 2-(1H-indazol-4-ilóxi)-5-cloro-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzóico

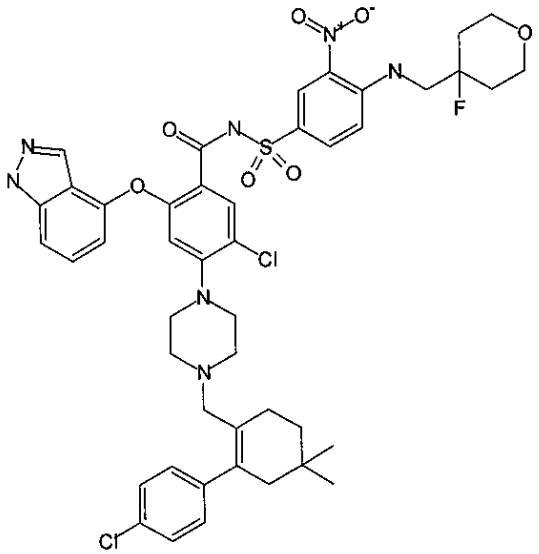
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 435C pelo EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.



EXEMPLO 510C

5-cloro-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 404A pelo EXEMPLO 1F e EXEMPLO 510B pelo EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,22 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,19-7,26 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 6,34 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,88-3,93 (m, 2H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,15 (br s, 4H), 2,86 (br s, 2H), 2,30 (bs, 2H), 2,13 (s, 2H), 1,94-2,05 (m, 4H), 1,55 (t, 2H), 1,06 (s, 6H).

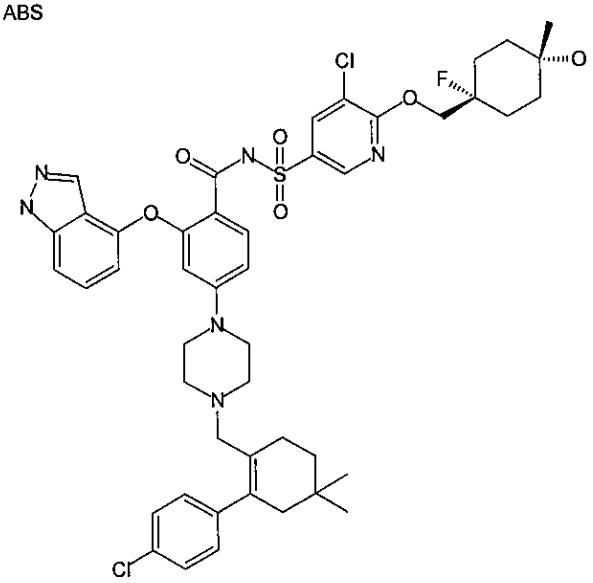


EXEMPLO 511

5-cloro-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

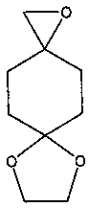
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 409D pelo EXEMPLO 1F e EXEMPLO 510B pelo EXEMPLO 26C no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,07 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,06-7,11 (m, 5H), 6,69 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,67-3,77 (m, 4H), 3,50-3,55 (m, 2H), 2,89 (br s, 6H), 2,14 (bs, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,76-1,82 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

ABS



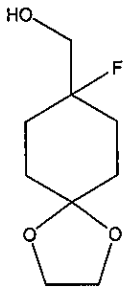
EXEMPLO 512

N-({5-cloro-6-[(cis-1-flúor-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 512A

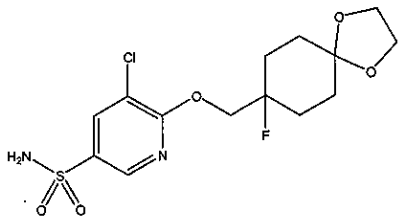
Uma solução de dimetilsulfóxido (40 mL) de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (6,25 g) foi adicionada em gotas a uma solução de iodeto de trimetilsulfoxônio (8,8 g) e t-butóxido de potássio (4,5 g) em dimetilsulfóxido (50 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi então vertida em água gelada e extraída com éter de etila (3x 200 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos sobre Na_2SO_4. Filtração e evaporação do solvente deram o produto bruto.



EXEMPLO 512B

(8-flúor-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-il)metanol

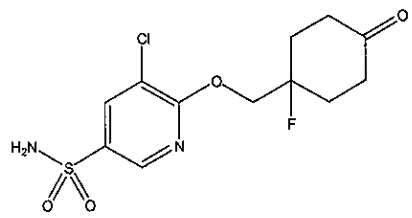
Uma solução de fluoridrato de piridina (4 g) em diclorometano (10 mL) foi adicionada em gotas a uma solução do EXEMPLO 512A (1,7 g) em diclorometano (20 mL) em uma garrafa de polietileno a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. TLC mostrou que a reação estava completa. A mistura foi cuidadosamente vertida em uma mistura de água gelada e Na_2CO_3 e extraída com acetato de etila (2x 300mL). Após lavagem com água e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. Filtração e evaporação do solvente deram o produto bruto.



EXEMPLO 512C

5-cloro-6-((8-flúor-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

A uma solução do EXEMPLO 512B (500 mg) em N,N-dimetilformamida (5 mL) foi adicionado NaH (65% em óleo mineral, 252 mg) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 30 minutos, e, em seguida, 5,6-dicloropiridina-3-sulfonamida (0,6 g) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi vertida em NH_4Cl aquoso e extraída com acetato de etila (3x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura e secas sobre Na_2SO_4. Após filtração e evaporação do solvente, o resíduo foi carregado em um cartucho de sílica gel e eluído com 30% acetato de etila em hexano para dar o produto puro.

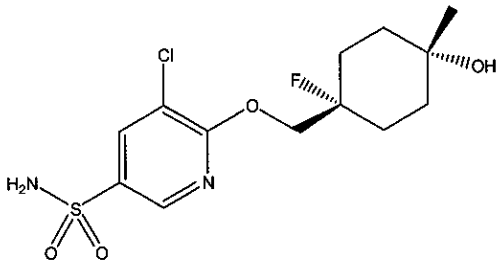


EXEMPLO 512D

5-cloro-6-((1-flúor-4-oxociclohexil)metóxi)piridina-3-sulfonamida

A uma solução do EXEMPLO 512C (1,6 g) e p-toluenossulfonato de piridínio (1,2 g)

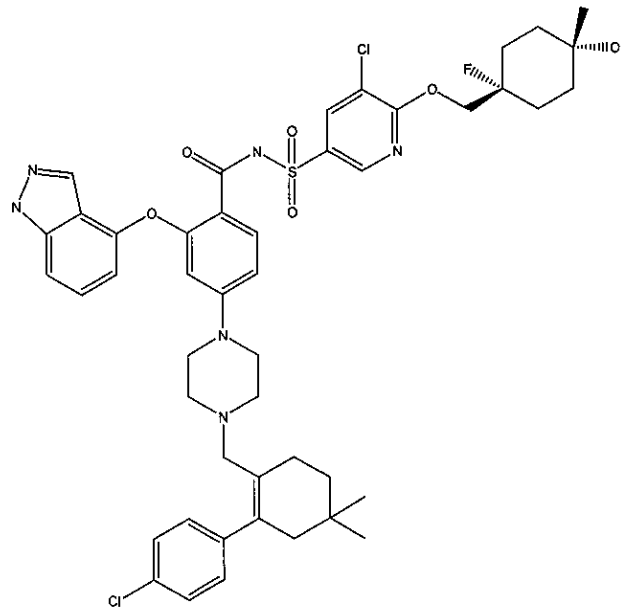
em acetona (10 mL) foi adicionada água (2 mL) e a mistura foi agitada em um reator de micro-ondas CEM Discover a 100°C por 10 minutos. A mistura foi diluída com diclorometano (300 mL) e lavada com $NaHCO_3$ aquoso, água, salmoura e seca sobre Na_2SO_4. Filtração e evaporação do solvente deram o produto bruto.



EXEMPLO 512E

5-cloro-6-((cis-1-flúor-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)piridina-3-sulfonamida

A uma solução do EXEMPLO 512D (1,2 g) em tetrahidrofurano (30 mL) foi adicionada em gotas uma solução de brometo de metilmagnésio (5 mL, 3,0M em éter) a 0°C. Quando da adição, a mistura de reação solidificou-se. Mais tetrahidrofurano (10 mL) foi adicionado à mistura e agitação continuou por 1 hora. A mistura foi vertida em NH_4Cl aquoso e extraída com acetato de etila (3x 300mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura e secas sobre Na_2SO_4. A mistura foi filtrada e o solvente foi evaporado, e o resíduo bruto foi dissolvido em dimetilsulfóxido/metanol (20 mL, 1:1) e carregado em HPLC (Gilson, C18 (100A) 250 x 121,2 mm (10 mícrons), condições: 20% acetonitrila a 45% acetonitrila em 40 minutos) para separar os dois isômeros, dos quais do EXEMPLO 512E é the isômero cis.



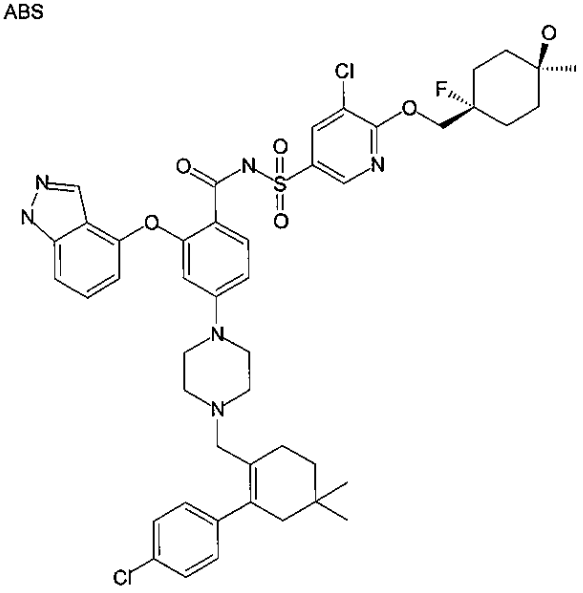
EXEMPLO 512F

N-({5-cloro-6-[(cis-1-flúor-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-

ilóxi)benzamida

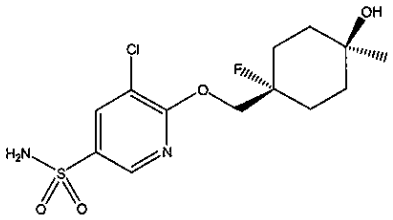
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 512E pelo EXEMPLO 493C no EXEMPLO 493D. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,04 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (m, 5H), 6,77 (dd, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,16 (m, 5H), 2,88 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 1,95 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 513

N-({5-cloro-6-[(trans-1-flúor-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

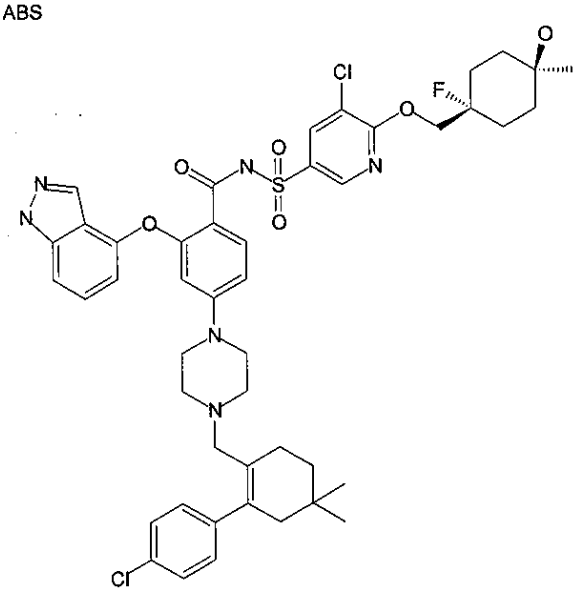


EXEMPLO 513A

5-cloro-6-((trans-1-flúor-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)piridina-3-sulfonamida

Este composto foi também isolado como um produto do EXEMPLO 512E.

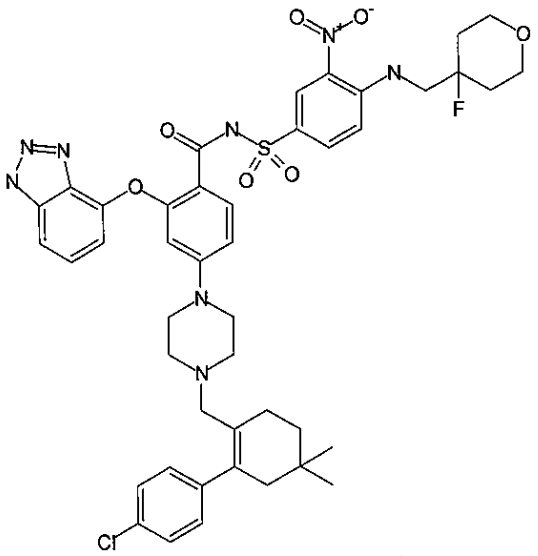
ABS



EXEMPLO 513B

N-({5-cloro-6-[(trans-1-flúor-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

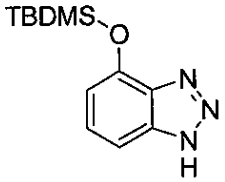
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 400E pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 513A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,06 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (m, 5H), 6,78 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,13 (dd, 1H), 4,45 (d, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 1,85 (m, 6H), 1,48 (m, 7H), 1,15 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 514

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-

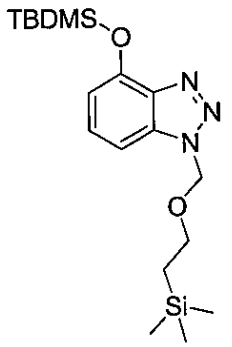
il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida



EXEMPLO 514A

4-(terc-butildimetilsililóxi)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

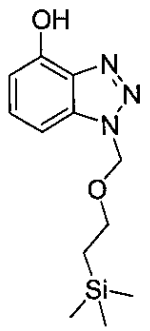
1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ol (2,0 g) em tetrahidrofurano (30 mL) foi tratado com 60% hidreto de sódio (0,622 g). Após 10 minutos, terc-butilclorodimetilsilano (2,454 g) foi adicionado. A solução foi agitada por 16 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash em sílica gel usando 10-50% acetato de etila em hexanos como eluente para dar o composto do título.



EXEMPLO 514B

4-(terc-butildimetilsililóxi)-1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

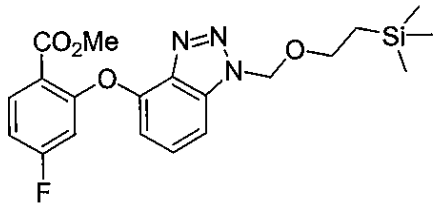
EXEMPLO 514A (1,5 g) em tetrahidrofurano (30 mL) foi tratado com 60% hidreto de sódio (0,253 g). Após 10 minutos, (2-(clorometóxi)etil)trimetilsilano (1,1 g) foi adicionado. A solução foi agitada por 2 horas. A mistura de reação foi dividida entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com mais acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel usando 5% acetato de etila em hexanos como eluente para dar o produto desejado.



EXEMPLO 514C

1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ol

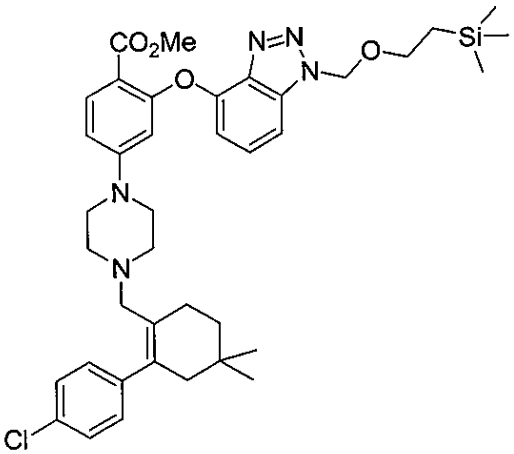
Uma mistura do EXEMPLO 514B (1,32 g) e 1,0 N fluoreto de tetrabutil amônio (10,4 mL) em tetrahidrofurano (15 mL) foi agitada por 2 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi dividido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com mais acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel usando 10% acetato de etila em hexanos como eluente para dar o composto do título.



EXEMPLO 514D

4-flúor-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ilóxi)benzoato de metila

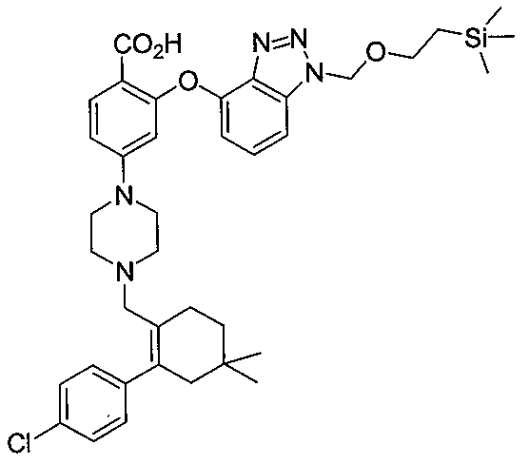
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 514C por 1H-indazol-5-ol e metila 2,4-difluorobenzoato por 2,4-difluorobenzoato de etila no EXEMPLO 20A.



EXEMPLO 514E

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ilóxi)benzoato de metila

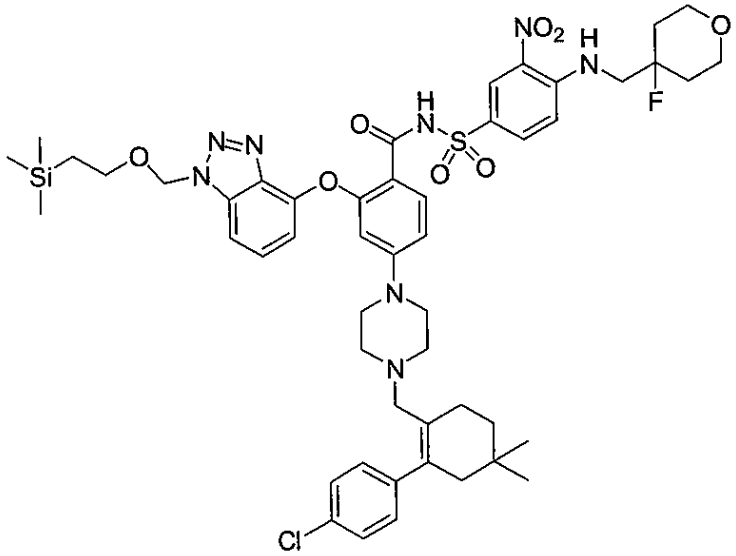
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 514D pelo EXEMPLO 20A no EXEMPLO 20D.



EXEMPLO 514F

Ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ilóxi)benzóico

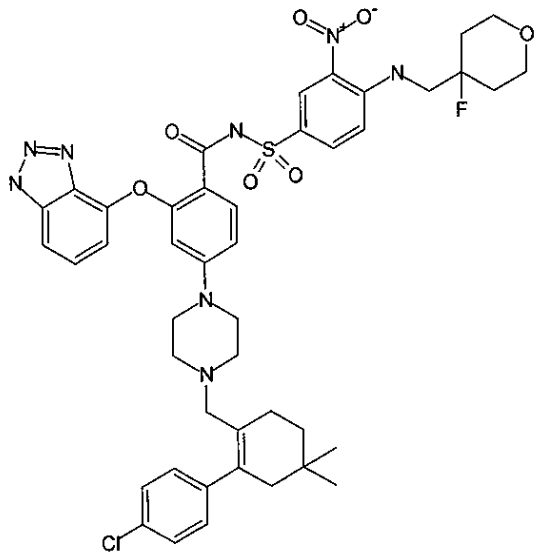
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 514E pelo EXEMPLO 1D no EXEMPLO 1E.



EXEMPLO 514G

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ilóxi)benzamida

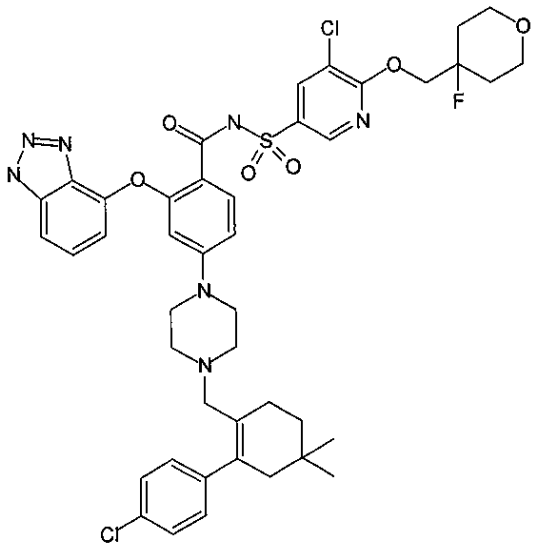
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 514F pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 409D pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 514H

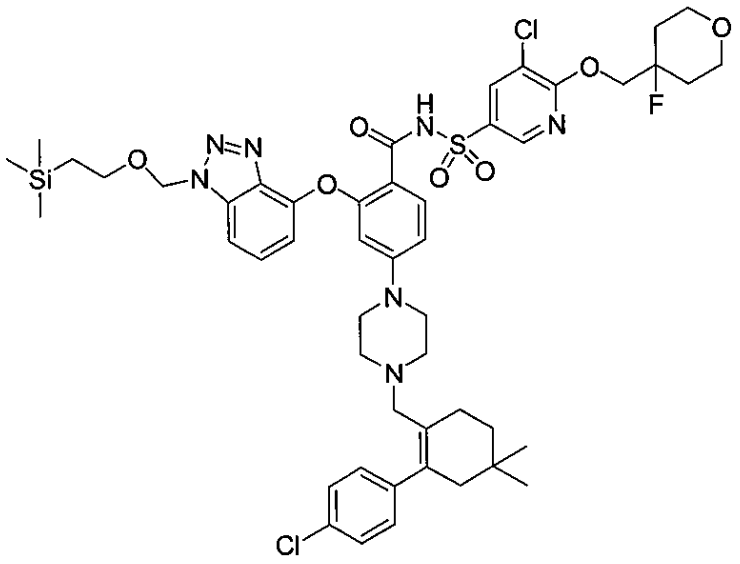
2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 514G pelo EXEMPLO 498D no EXEMPLO 498E. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34-7,38 (m, 3H), 7,04-7,10 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 3,70-3,80 (m, 3H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,17 (br s, 4H), 2,81 (br s, 6H), 2,17-2,32 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,78-1,87 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 515

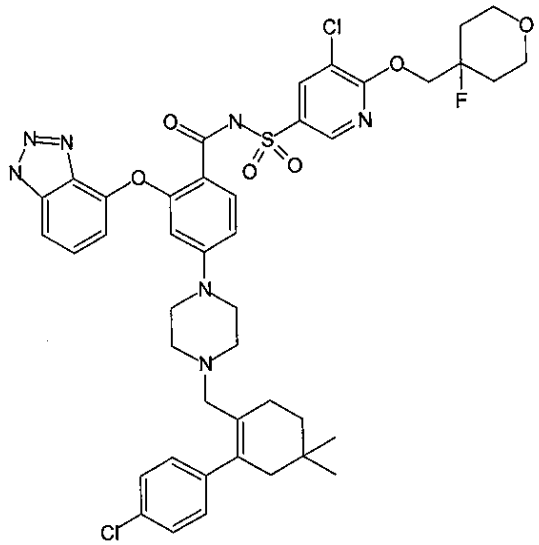
2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida



EXEMPLO 515A

N-(5-cloro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 514F pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 404A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.

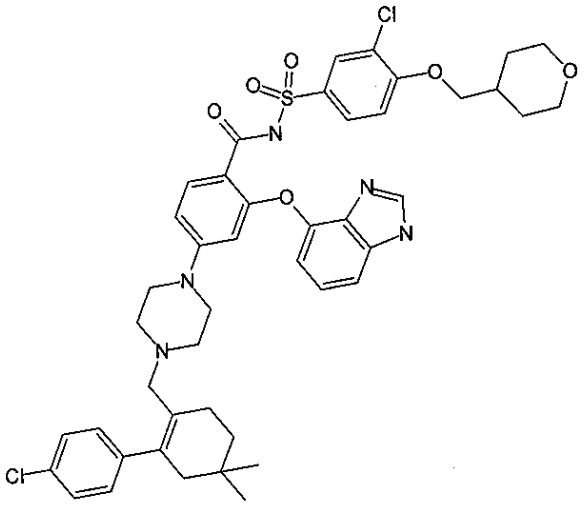


EXEMPLO 515B

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 515A pelo EXEMPLO 498D no EXEMPLO 498E. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,36-7,38 (m, 3H), 7,06-7,10 (m, 3H), 6,79 (dd, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,77-3,81 (m, 3H), 3,59-3,64 (m, 3H), 3,23 (br s, 4H), 2,19 (s, 2H),

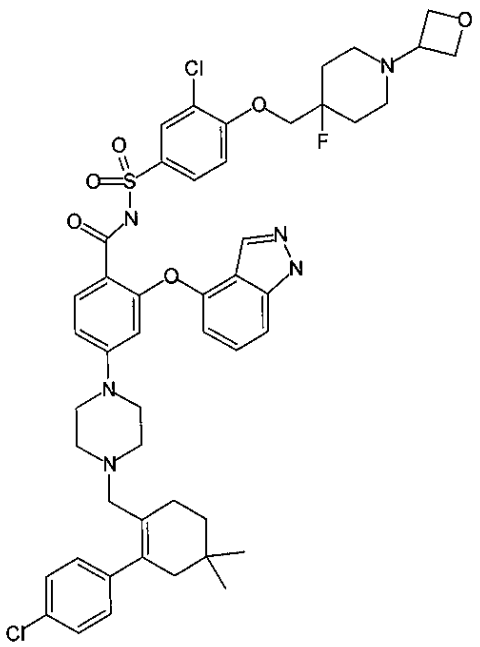
1,87-1,99 (m, 6H), 1,42 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 516

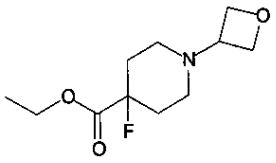
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 498A pelo EXEMPLO 428D e no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) □ 9,27 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,69 (m, 2H), 5,73 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,96 - 287. (m, 2H), 2,81 - 2,76 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 517

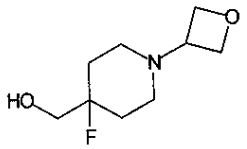
N-[(3-cloro-4-{[4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 517A

4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidina-4-carboxilato de etila

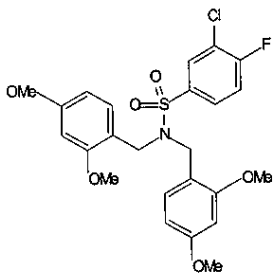
A 4-etila 4-fluoropiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butila (1,0 g) foi adicionado HCl (4,0M em dioxano, 4,5 mL). Após 1 hora, a reação foi concentrada e seca sob alto vácuo. O sólido resultante foi dissolvido em diclorometano (5 mL) e tratado com triacetoxiborohidreto de sódio (1,2 g) e oxetan-3-ona (0,26 g) e agitado durante a noite. A reação foi resfriada lentamente com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada (20 mL) e extraída em diclorometano (2 x 25 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. Cromatografia de sílica gel (Reveleris 80 g) eluindo com um gradiente de 0,5% a 3,75% metanol/diclorometano durante 40 minutos (fluxo = 30 mL/minutos) deu o composto do título.



EXEMPLO 517B

(4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metanol

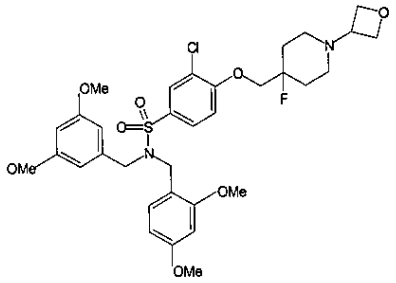
A uma solução do EXEMPLO 517A (0,59 g) em tetrahidrofurano (5 mL) foi adicionado hidreto de lítio e alumínio (1,8 mL) a 0°C. A reação foi removida do banho de gelo e deixada aquecer para temperatura ambiente. A reação foi resfriada lentamente pela adição em gotas de 0,6 mL de água seguido por 0,2 ml de 2N NaOH aquoso. A reação foi filtrada através de terra diatomácea, enxaguada com acetato de etila (50 mL) e concentrada. Cromatografia de sílica gel sobre silica gel (Reveleris 40 g) eluindo com um gradiente de 0,75% a 7,5% metanol/diclorometano durante 30 minutos (fluxo = 40 ml/minutos) deu o composto do título.



EXEMPLO 517C

3-cloro-N,N-bis(2,4-dimetóxibenzil)-4-fluorobezenossulfonamida

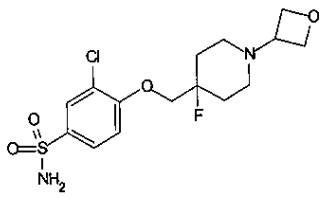
A uma solução de bis(2,4-dimetóxibenzil)amina (12 g) e cloreto de 3-cloro-4-fluorobezeno-1-sulfonila (8,66 g) em diclorometano (120 mL) foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (13,5 mL) e quantidade catalítica de 4-dimetilaminopiridina. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com acetato de etila (600 mL) e lavada com 5% HCl aquoso, água e salmoura. Após secagem sobre Na_2SO_4, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob vácuo para dar o produto bruto que foi carregado em uma coluna de sílica gel de 400 g e eluído com 30% acetato de etila em hexano para dar o composto do título.



EXEMPLO 517D

3-cloro-N,N-bis(2,4-dimetóxibenzil)-4-((4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metóxi)bezenossulfonamida

A uma solução do EXEMPLO 517B (0,100 g) em tetrahidrofurano (3 mL) foi adicionado hidreto de sódio (0,042 g). Após agitação por 15 minutos, EXEMPLO 517C (0,270 g) foi adicionado em uma porção e a reação agitada em temperatura ambiente por 16 horas, em seguida, aquecida para 50°C por 2 horas. A reação foi resfriada e resfriada lentamente com água (20 mL) e extraída em diclorometano (2 x 30 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (25 mL), secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas. O óleo resultante foi carregado em silica gel (Reveleris 40 g) e eluído usando um gradiente de 0,5% a 5% metanol/diclorometano durante 30 minutos (fluxo = 40 ml/minuto) para dar o composto do título.

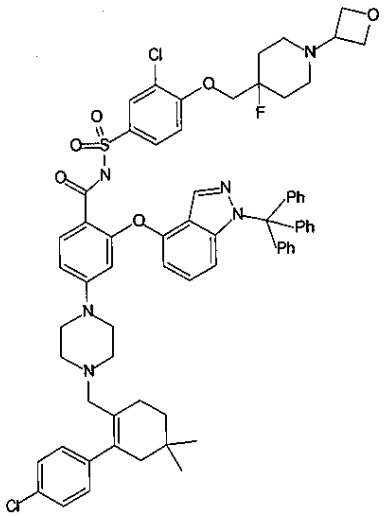


EXEMPLO 517E

3-cloro-4-((4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metóxi)bezenossulfonamida

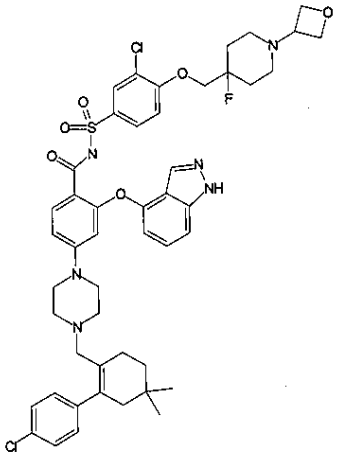
A uma solução do EXEMPLO 517D (0,258 g) em diclorometano (3 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (2 mL) em gotas. A reação foi agitada por 1 hora, em seguida, resfriada lentamente pela adição de solução de $NaHCO_3$ saturada (20 mL). A reação foi extraída com diclorometano (2 x 50 mL), a camada de diclorometano foi concentrada, acetato de etila (20 mL) foi adicionado e o sólido resultante foi filtrado. A camada orgânica foi diluída

para 50 ml, lavada com salmoura (25 mL), seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O óleo resultante foi tratado com diclorometano e concentrado, e o sólido foi triturado com acetato de etila e filtrado para dar o composto do título.



EXEMPLO 517F

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 498C pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 517E pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.

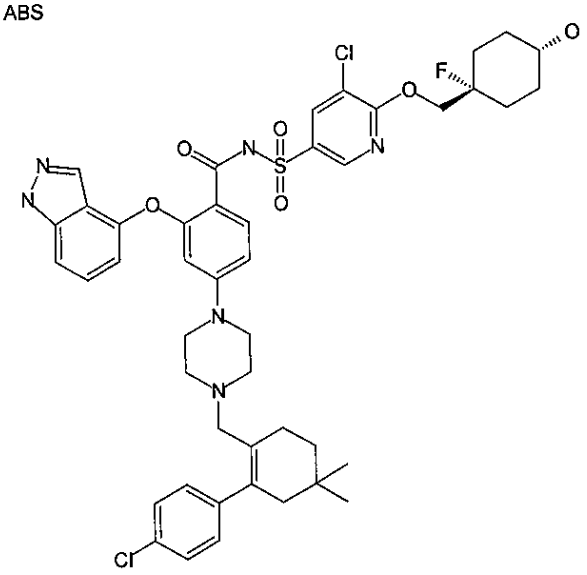


EXEMPLO 517G

N-[(3-cloro-4-{[4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

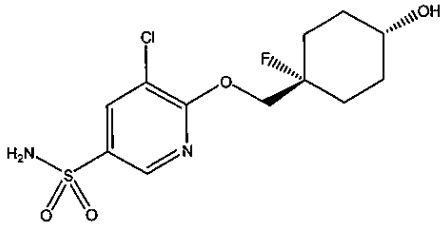
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 517F pelo EXEMPLO 497B no EXEMPLO 497C. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,14 (d, 1H), 11,61 – 11,29 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,21 – 7,09 (m, 3H), 7,08 – 7,01 (m, 2H), 6,87 – 6,72 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,23 (dd, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,24 (d, 2H), 3,55 – 3,41 (m, 1H), 3,16 (s, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,69 – 2,54 (m, 2H), 2,38 – 1,67 (m, 14H), 1,40 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 518

N-({5-cloro-6-[(cis-1-flúor-4-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

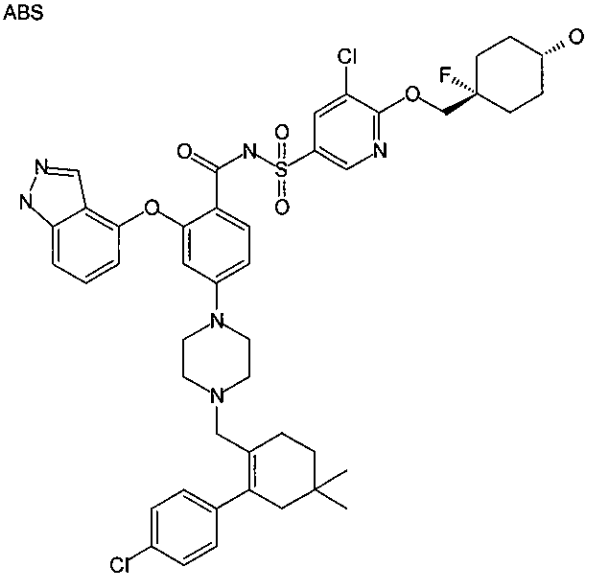


EXEMPLO 518A

5-cloro-6-((cis-1-flúor-4-hidroxiciclohexil)metóxi)piridina-3-sulfonamida

A uma solução do EXEMPLO 512D (336 mg) em tetrahidrofurano (10 mL) foi adicionado $NaBH_4$ (75 mg). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 45 minutos. A mistura foi diluída com acetato de etila (300 mL) e lavada com 2N NaOH aquoso, água, e salmoura. Após secagem sobre Na_2SO_4, a mistura foi filtrada, e o solvente foi evaporado para dar o produto bruto.

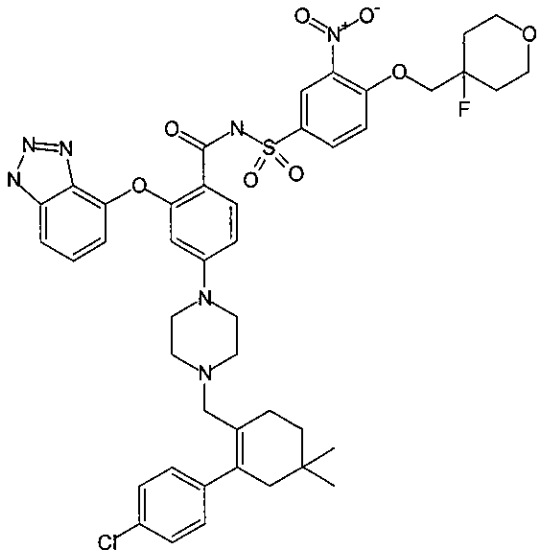
ABS



EXEMPLO 518B

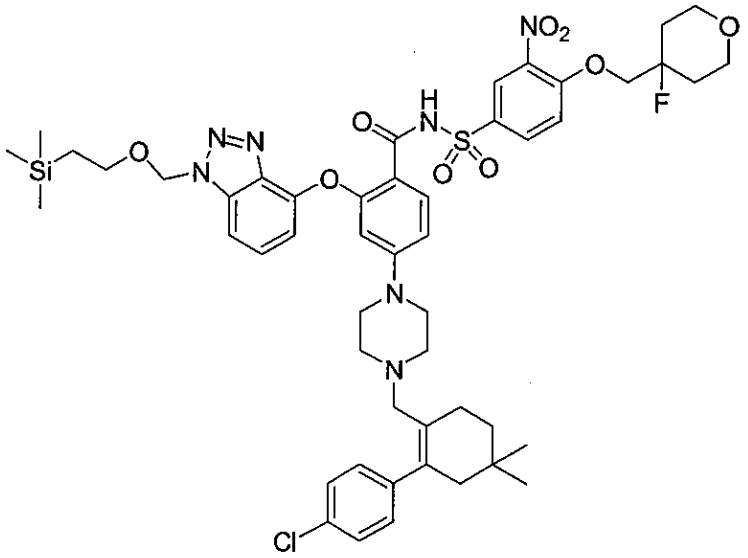
N-({5-cloro-6-[(cis-1-flúor-4-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 518A pelo EXEMPLO 493C no EXEMPLO 493D. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 12,94 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (m, 5H), 6,71 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,24 (m, 5H), 1,99 (m, 5H), 1,56 (m, 7H), 0,92 (m, 6H)



EXEMPLO 519

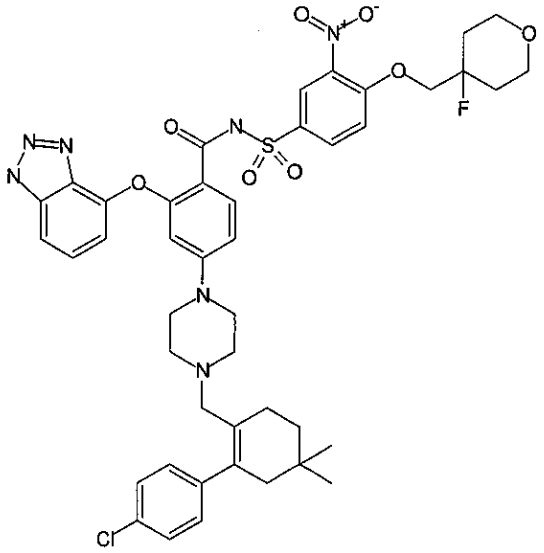
2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 519A

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)-3-nitrofenilsulfonil)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 514F pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 306D pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.



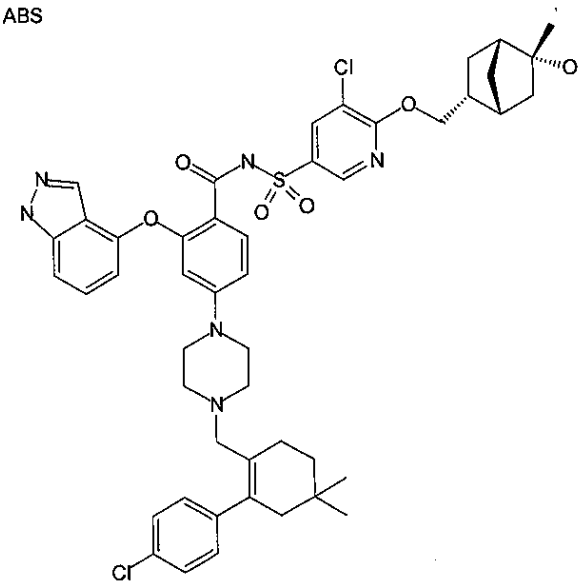
EXEMPLO519B

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 519A pelo EXEMPLO 498D no EXEMPLO 498E. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 8,04 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,35-7,38 (m, 3H), 7,18-7,19 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 3H), 6,78 (dd, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,78-3,82 (m, 2H), 3,59-3,64 (m, 2H), 3,23 (br s,

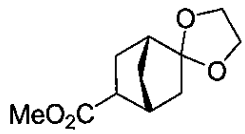
4H), 2,83 (br s, 2H), 2,18-2,30 (m, 6H), 1,82-1,98 (m, 6H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 520

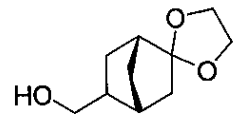
N-[(5-cloro-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-hidróxi-5-metilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 520A

espiro[biciclo[2,2,1]heptano-2,2'-[1,3]dioxolano]-5-carboxilato de (1R,4S)-metila

Uma mistura de 1,4-dioxaespiro[4,4]non-6-eno (5 g), acrilato de metila (10,24 g), e hidroquinona (0,13 g) foram aquecida em autoclave a 100°C em acetonitrila (12 mL) por três dias. Após resfriamento, o solvente foi removido, e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel eluindo com 4:1 hexano/acetato de etila para dar o composto do título como uma mistura de dois 5-isômeros.

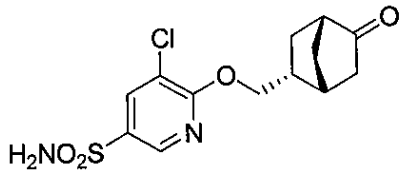


EXEMPLO 520B

(1R,4S)-espiro[biciclo[2,2,1]heptano-2,2'-[1,3]dioxolano]-5-ilmetanol

EXEMPLO 520A (1,0 g) em tetrahidrofurano foi resfriado para 0 °C. A esta solução, foi adicionado 1,0 N hidreto de lítio e alumínio (2,8 mL) em gotas. A mistura de reação foi agitada por 2 horas. Água (0,4 mL) foi adicionada seguido por 2 N NaOH aquoso (0,2 mL). O sólido foi filtrado, e o filtrado foi concentrado. Tolueno foi adicionado, e foi então destilado para remover pequenas quantidades de água. O composto do título foi usado pela reação

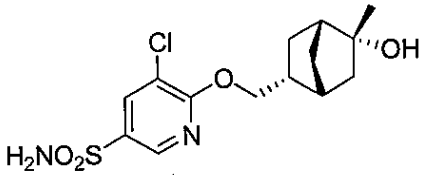
seguinte sem purificação adicional.



EXEMPLO 520C

5-cloro-6-(((1S,2R,4R)-5-oxobiciclo[2,2,1]heptan-2-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 520B por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol e EXEMPLO 387A pelo EXEMPLO 329A no EXEMPLO 329B. Os dois isômeros foram isolados por HPLC preparativa de fase reversa. As frações desejadas foram coletadas, e o solventes foram removidos sob vácuo reduzido a 60°C. Durante este processo, muito sólido se formou. Este foi, então, dividido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com mais acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas para dar a cetona desejada.

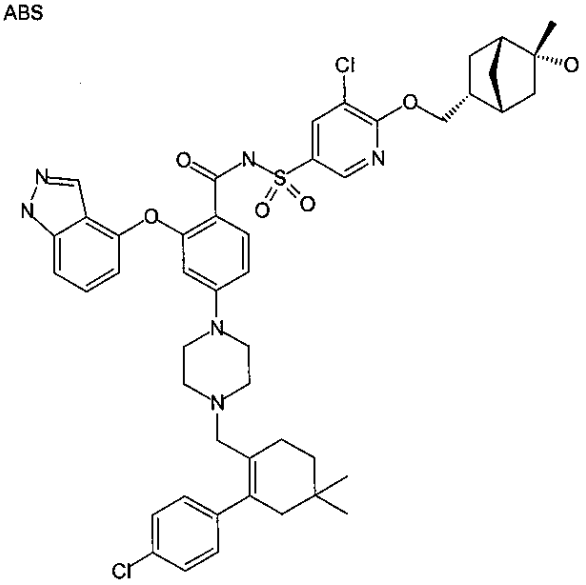


EXEMPLO 520D

5-cloro-6-(((1S,2R,4R,5R)-5-hidróxi-5-metilbiciclo[2,2,1]heptan-2-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

EXEMPLO 520C (0,44 g) em tetrahidrofurano (15 mL) foi tratado com 3,0 M brometo de metilmagnésio (5,3 mL) a 0 °C. A mistura foi agitada por 16 horas. A mistura de reação foi então dividida entre acetato de etila e 0,05 N HCl aquoso (20 mL). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com mais acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash em sílica gel usando 10-50% acetato de etila em hexanos como eluente para dar o composto do título.

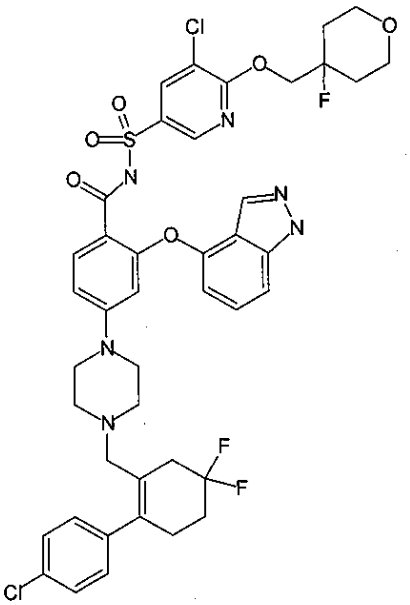
ABS



EXEMPLO 520E

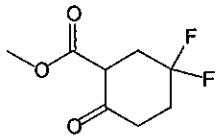
N-[(5-cloro-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-hidróxi-5-metilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 400E pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 520D pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,10 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,04-7,11 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,41-4,46 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,20 (br s, 4H), 2,93 (br s, 2H), 2,31-2,37 (m, 4H), 2,17-2,02 (m, 4H), 1,98-1,99 (m, 2H), 1,89 (d, 1H), 1,68-1,71 (m, 1H), 1,56 (d, 1H), 1,31-1,48 (m, 7H), 1,20 (s, 6H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 521

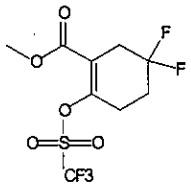
N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 521A

5,5-diflúor-2-oxociclohexanocarboxilato de etila

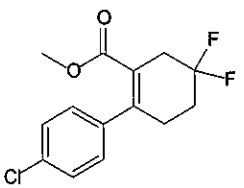
A uma solução de 4,4-difluoroheptanodioato de dietila (4,3 g) em tolueno (50 mL) foi adicionado 2-metilpropan-2-oleato de potássio (2,87 g) e a reação agitada durante a noite em temperatura ambiente. A reação foi resfriada lentamente com 1N HCl aquoso (100 mL) e extraída com éter de dietila (150 mL). A camada de éter foi lavada com salmoura (50 mL), seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. Cromatografia de sílica gel (Reveleris 40 g) eluindo com um gradiente de 1% a 5% acetato de etila/hexanos deu o composto do título.



EXEMPLO 521B

5,5-diflúor-2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etila

A uma solução do EXEMPLO 521A (2,37 g) em diclorometano (40 mL) a 0°C foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (5,02 mL) seguido por anidreto trifluorometanossulfônico (2,33 mL) e a reação foi deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente. Após agitação durante a noite, a reação foi resfriada lentamente com 10 ml de água, em seguida, 1N HCl aquoso (100 mL). A reação foi extraída com diclorometano (3 x 75 mL), as camadas orgânicas foram lavadas com salmoura (50 mL) e concentradas. Cromatografia de sílica gel (Reveleris 40 g) eluindo com um gradiente de 1% a 25% acetato de etila/hexanos deu o composto do título.

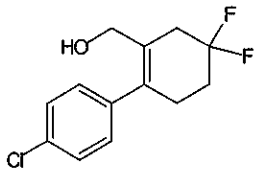


EXEMPLO 521C

2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enocarboxilato de etila

Uma solução do EXEMPLO 521B (3,47 g), ácido 4-clorofenilborônico (1,925 g) e

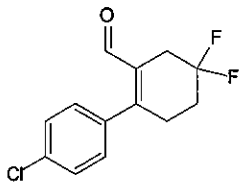
fluoreto de césio (3,43 g) em 30 ml de dimetoxietano e 15 ml de etanol foi desgaseificada com nitrogênio por 5 minutos. Tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,237 g) foi adicionado e a reação foi aquecida para 70°C. A reação foi diluída com éter (200 mL) e lavada com 1N HCl aquoso (100 mL), salmoura (100 mL), seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. Cromatografia de sílica gel (Reveleris 40 g) eluindo com um gradiente de 1% a 8% acetato de etila/hexanos durante 40 minutos deu o composto do título.



EXEMPLO 521D

(2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metanol

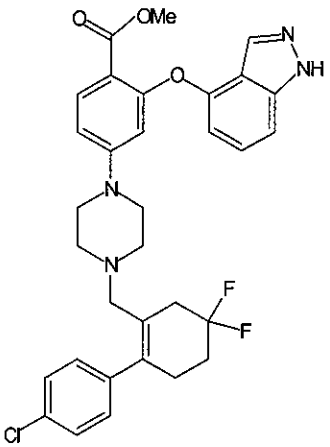
A uma solução do EXEMPLO 521C (1,84 g) em éter de dietila (25 mL) a 0°C foi adicionado hidreto de lítio e alumínio (1,0M, 4,28 mL). A reação foi resfriada lentamente com a adição em gotas de água, em seguida, 1N HCl aquoso (50 mL) foi adicionado e a reação foi diluída com éter de dietila (100 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura (50 mL), seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para dar o composto do título.



EXEMPLO 521E

2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enocarbaldeído

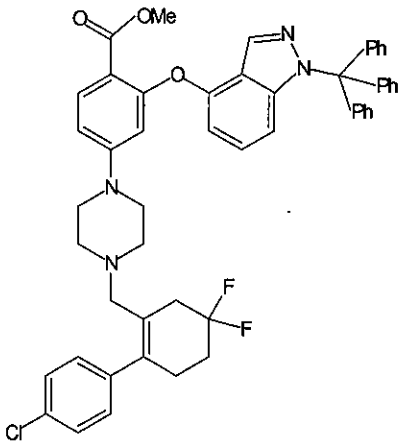
A uma solução do EXEMPLO 521D (1,38 g) em diclorometano (25 mL) foi adicionado periodinano Dess-Martin (2,489 g) e a reação agitada por 1 hora em temperatura ambiente. A reação foi resfriada lentamente com 1N NaOH aquoso solução (75 mL) e o produto extraído em diclorometano (2 x 100 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura (75 mL), secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas. Cromatografia de sílica gel (Reveris 80 g) eluindo com um gradiente de 1% a 10% acetato de etila/hexanos durante 40 minutos deu o composto do título.



EXEMPLO 521F

2-(1H-indazol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metila

A uma solução do EXEMPLO 521E (1,05 g) em diclorometano (10 mL) foi adicionado EXEMPLO 400C (1,31 g) seguido por triacetoxihidroborato de sódio (1,18 g) e a reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A reação foi resfriada lentamente com $NaHCO_3$ saturado (50 mL) e extraída com diclorometano (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas. Cromatografia de sílica gel (Reveleris 80 g) eluindo com um gradiente de 0,5% a 5% metanol/diclorometano durante 40 minutos deu o composto do título.

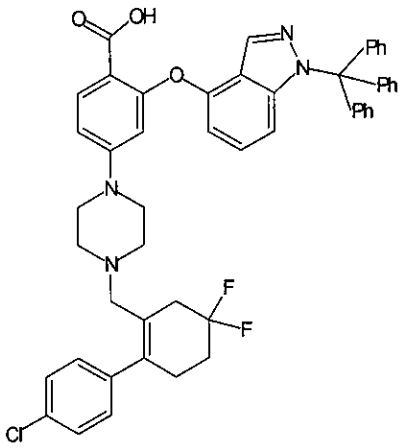


EXEMPLO 521G

4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzoato de metila

A uma solução do EXEMPLO 521F (1,81 g) e trietilamina (0,85 mL) em diclorometano (10 mL) foi adicionado cloreto de tritila (1,06 g) e a reação agitada em temperatura ambiente. Após agitação por 16 horas, a reação foi carregada em silica gel (Reveleris 80 g) e eluída usando um gradiente de 0,1% a 1,5% metanol/diclorometano durante 40 minutos (flu-

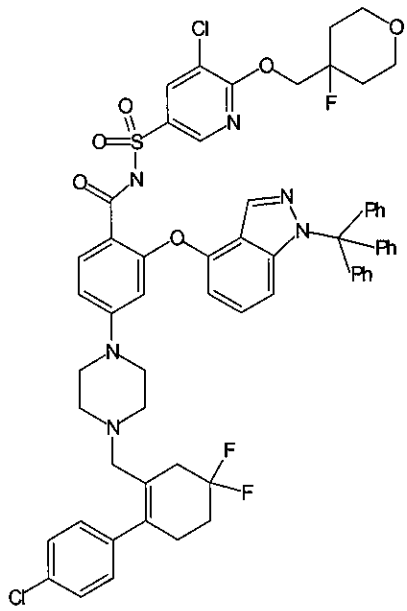
xo = 40 ml/min) para dar o composto do título.



EXEMPLO 521H

Ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzóico

A uma solução do EXEMPLO 521G (2,51 g) em tetrahidrofurano (30 mL) e metanol (10 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (1,0M, 10 mL) e a solução aquecida para 60 °C. Após 4 horas, a reação foi resfriada, diluída com diclorometano (150 mL) e resfriada lentamente com 1N HCl aquoso (10 mL) e água (30 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. Cromatografia de sílica gel (Reveleris 120 g) eluindo com um gradiente de 0,25% a 2,5% metanol/diclorometano durante 40 minutos deu o composto do título.

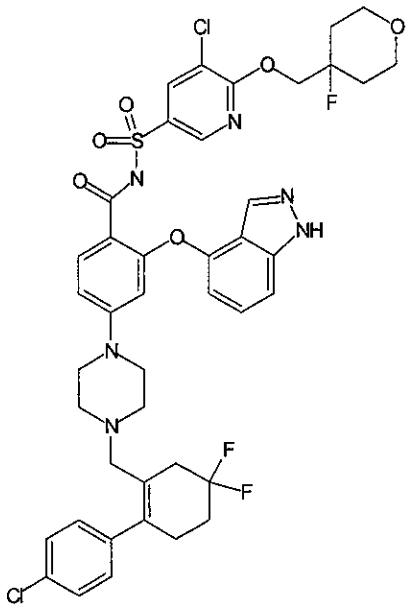


EXEMPLO 521I

N-(5-cloro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-

ilóxi)benzamida

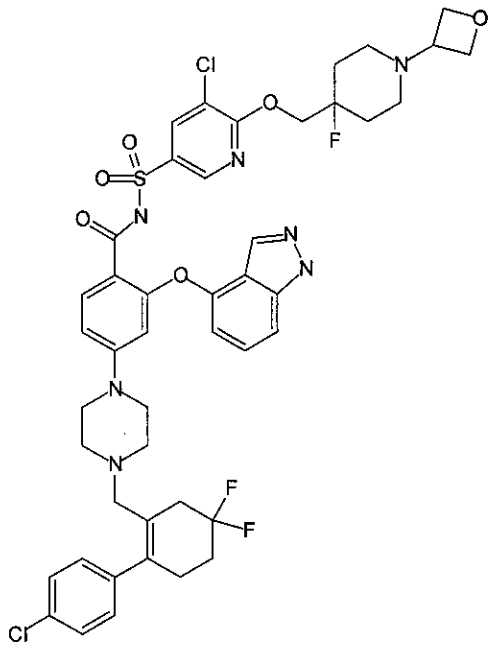
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 521H pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 404A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 521J

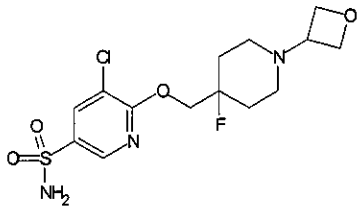
2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-(5-cloro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

A uma solução do EXEMPLO 521I (0,24 g) diclorometano (1 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,5 mL). Após agitação por 1 hora, a reação foi concentrada, dissolvida em diclorometano (5 mL) e resfriada lentamente com $NaHCO_3$ saturado (5 mL). A reação foi diluída com água (10 mL) e $NaHCO_3$ saturado (15 mL) e o produto extraído em diclorometano (2 x 25 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura (25 mL), secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas. O resíduo foi carregado em silica gel (Reveleris 40 g) e eluído usando um gradiente de 0,5% a 3% metanol/diclorometano durante 30 minutos (fluxo = 40 ml/minutos). O produto foi coletado, concentrado, dissolvido em acetonitrila e concentrado, e seco em forno à vácuo a 75°C durante a noite para dar o composto do título. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,12 (s, 1H), 12,24 - 11,44 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,13 (d, 4H), 6,81 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,16 (dd, 1H), 4,52 (d, 2H), 3,79 (dt, 2H), 3,70 - 3,51 (m, 2H), 3,20 (s, 4H), 2,76 (dd, 4H), 2,49 (m, 8H), 2,02 - 1,71 (m, 4H).



EXEMPLO 522

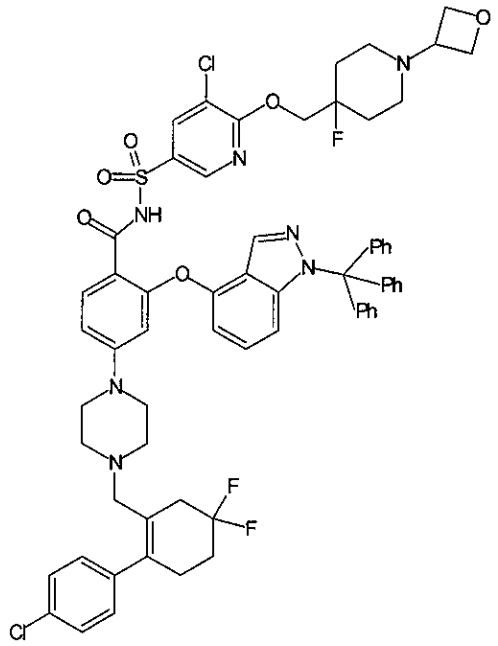
N-[(5-cloro-6-{[4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 522A

5-cloro-6-((4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

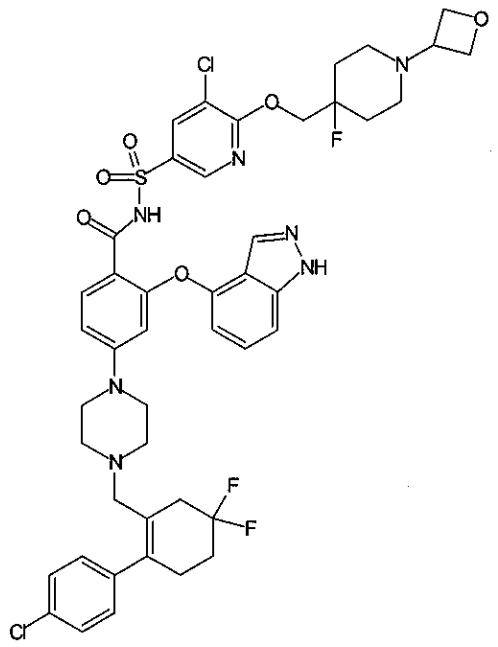
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 387A pelo EXEMPLO 329A e EXEMPLO 517B por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 522B

N-(5-cloro-6-((4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

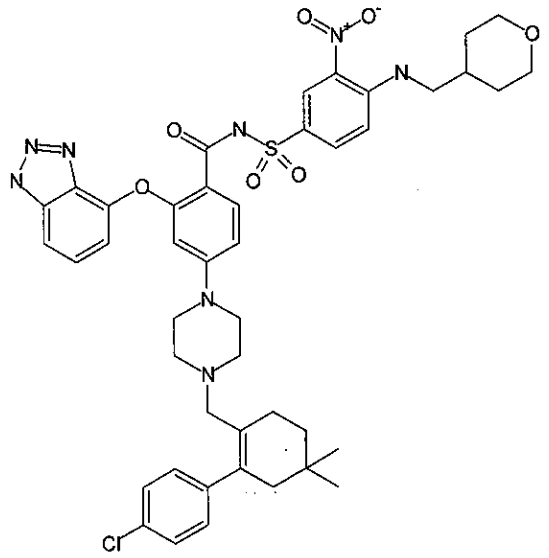
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 521H pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 522A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 522C

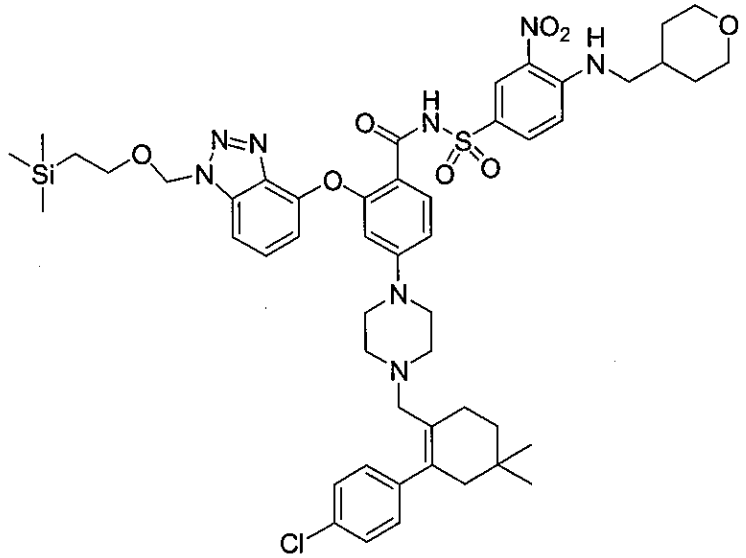
2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-(5-cloro-6-((4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 522B pelo EXEMPLO 521I no EXEMPLO 521J. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,10 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,13 (d, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,15 (dd, 1H), 4,53 (d, 6H), 3,60 (s, 1H), 3,18 (s, 4H), 2,74 (dd, 8H), 2,41 - 1,70 (m, 12H).



EXEMPLO 523

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

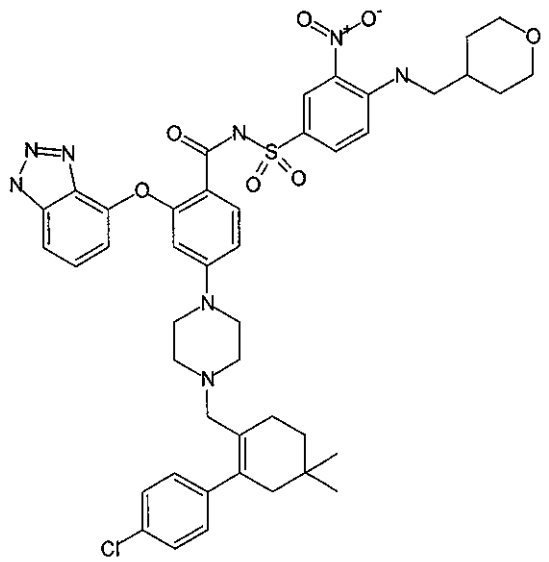


EXEMPLO 523A

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 514F pelo

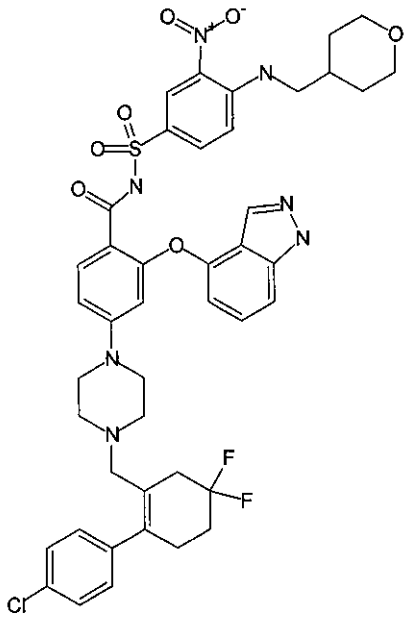
EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 523B

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

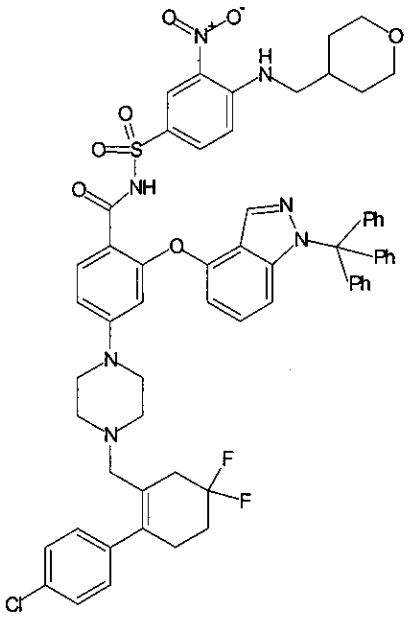
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 523A pelo EXEMPLO 498D no EXEMPLO 498E. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,57-7,59 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 3H), 7,04-7,10 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,143 (br s, 4H), 2,78 (br s, 2H), 2,17-2,23 (m, 6H), 1,88-1,97 (m, 3H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,23-1,32 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 524

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-

indazol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 524A

4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

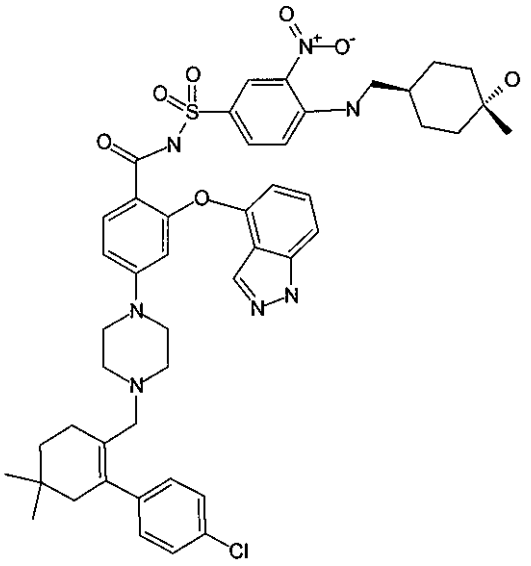
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 521H pelo EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G.

EXEMPLO 524B

2-(1H-indazol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

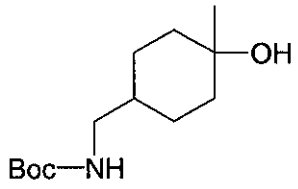
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 524A pelo EXEMPLO 521I no EXEMPLO 521J. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,10 (d, 1H), 11,63 (s, 1H), 8,57 (t, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,11 (dd, 4H), 7,00 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,20 (dd, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,29 (d, 4H), 3,16 (s, 4H), 2,83 - 2,60 (m, 4H), 2,49 (s, 2H), 2,34 - 2,01 (m, 6H), 1,89 (dd, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,27 (qd, 2H).

ABS



EXEMPLO 525

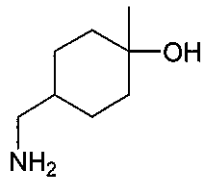
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 525A

(4-hidróxi-4-metilciclohexil)metilcarbamato de terc-butila

A uma solução de (4-oxociclohexil)metilcarbamato de de terc-butila (1,7 g) em tetrahidrofurano (40 mL) a -78°C sob agitação vigorosa foi adicionado em gotas 1,6 M metil litítio (14,02 mL) em éter. Após o término da adição, a mistura foi agitada a -78°C por 1,2 hora e vertida em a solução de NH_4Cl aquosa fria. A mistura resultante foi extraída com diclorometano (3x 100 mL) e a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada, e concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e carregado em um sistema de purificação Analogix, e foi eluído com 0 - 50% acetato de etila em diclorometano para prover o composto do título.

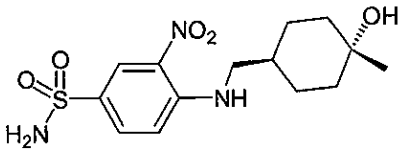


EXEMPLO 525B

4-(aminometil)-1-metilciclohexanol

EXEMPLO 525A (1,3 g) em diclorometano (5 mL) a 0°C foi tratado com ácido trifluoroacético (2,1 mL) e umas poucas gotas de água por 1 horas. A mistura de reação foi con-

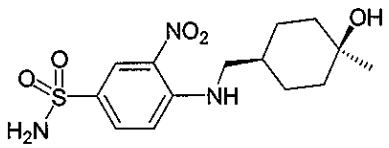
centrada e o resíduo foi diretamente usado para a etapa seguinte.



EXEMPLO 525C

4-((trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metilamino)-3-nitrobezenossulfonamida

EXEMPLO 525B (732 mg) e 4-flúor-3-nitrobezenossulfonamida (1,1 g) em tetrahidrofurano (15 mL) foram tratados com trietilamina durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa, eluindo com 30% - 50% acetonitrila em 0,1% ácido trifluoroacético água solução para prover o composto do título.

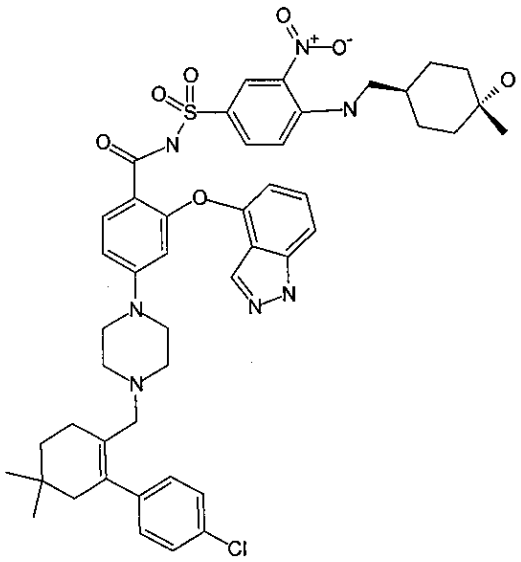


EXEMPLO 525D

4-((cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metilamino)-3-nitrobezenossulfonamida

EXEMPLO 525B (732 mg) e 4-flúor-3-nitrobezenossulfonamida (1,1 g) em tetrahidrofurano (15 mL) foram tratados com trietilamina durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa, eluindo com 30% - 50% acetonitrila em 0,1% ácido trifluoroacético água solução para prover o composto do título.

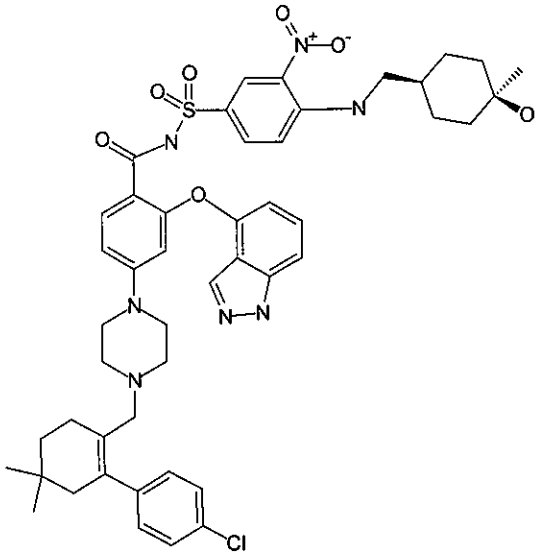
ABS



EXEMPLO 525E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado conforme descrito no EXEMPLO 177 através da substituição do EXEMPLO 26C e EXEMPLO 1F com EXEMPLO 400E e EXEMPLO 525C, respectivamente. ^{1}H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,10 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 2H), 7,32 - 7,39 (m, 2H), 7,02 - 7,11 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,26 - 3,31 (m, 2H), 3,17 (s, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,21 (d, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,60 - 1,75 (m, 3H), 1,56 (d, 2H), 1,30 - 1,43 (m, 4H), 1,08 - 1,19 (m, 5H), 0,93 (s, 6H).

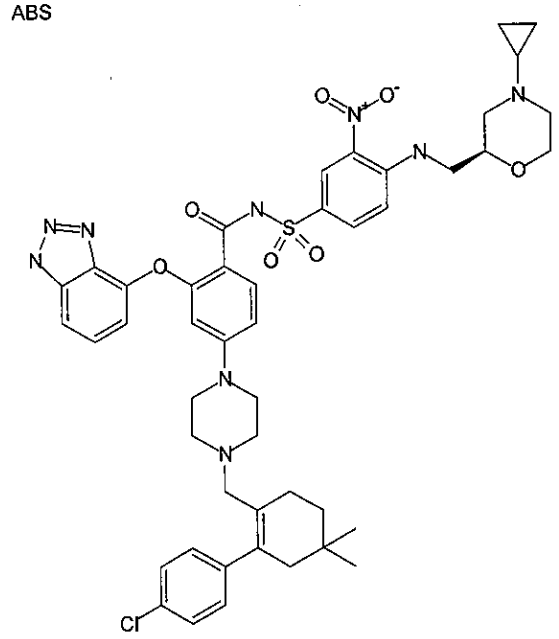


EXEMPLO 526

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

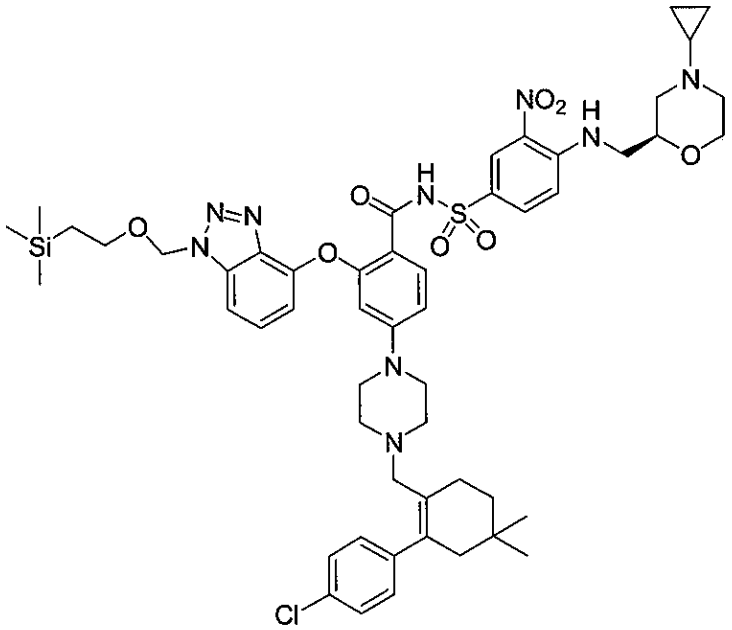
O composto do título foi preparado conforme descrito no EXEMPLO 177 através da substituição do EXEMPLO 26C e EXEMPLO 1F com EXEMPLO 400E e EXEMPLO 525D, respectivamente. ^{1}H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,11 (d, 1H), 11,55 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 2H), 7,33 - 7,38 (m, 2H), 7,04 - 7,13 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,26 (t, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,20 (d, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,46 - 1,61 (m, 5H), 1,35 - 1,45 (m, 4H), 1,19 - 1,30 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 527

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

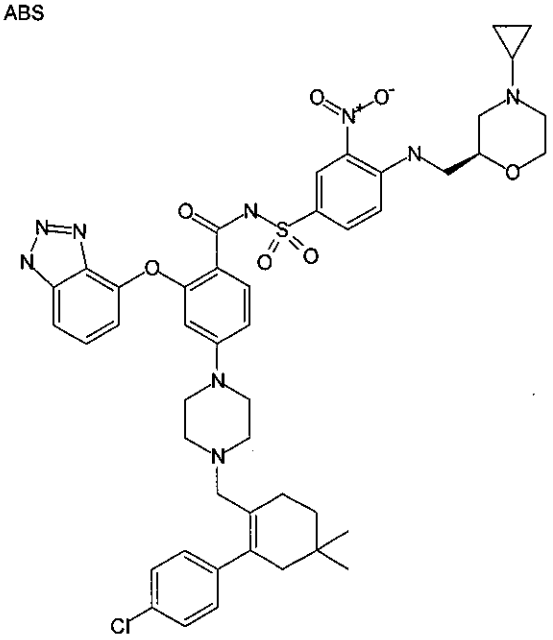


EXEMPLO 527A

(S)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 514F pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 529A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.

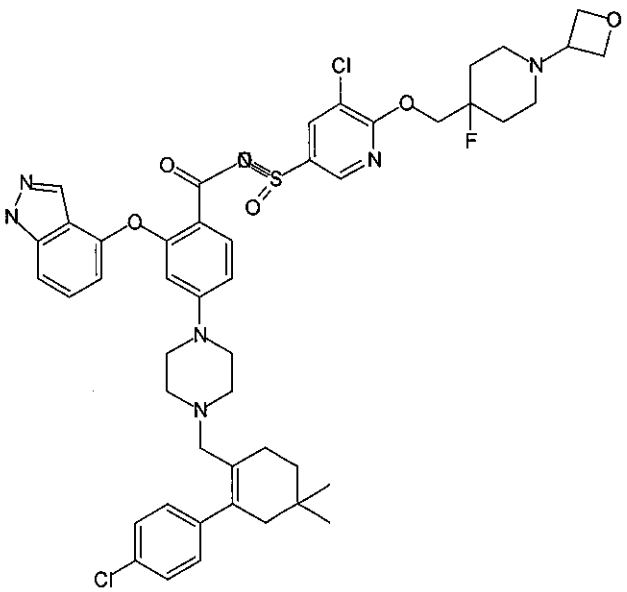
ABS



EXEMPLO 527B

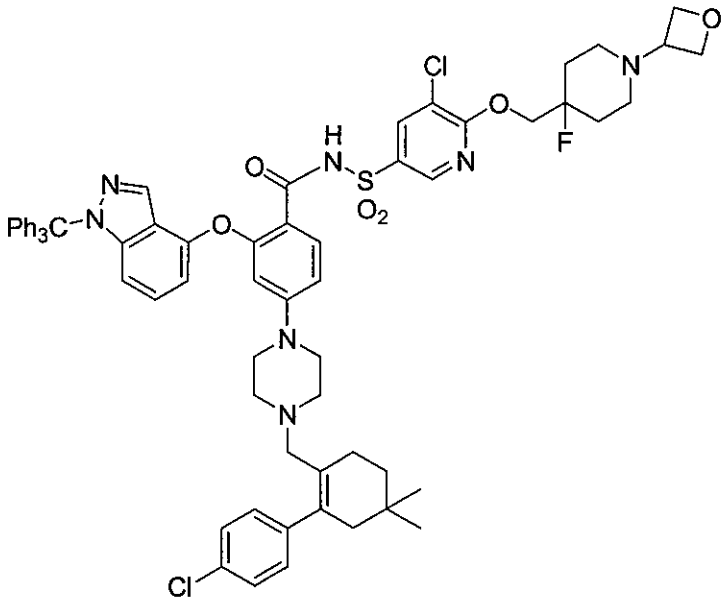
2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 527A pelo EXEMPLO 498D no EXEMPLO 498E. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 3H), 7,04-7,10 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,41-3,54 (m, 6H), 3,17 (m, 4H), 2,74-2,94 (m, 6H), 2,15-2,36 (m, 10H), 1,97 (s, 2H), 1,69 (t, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,35-0,44 (m, 4H).



EXEMPLO 528

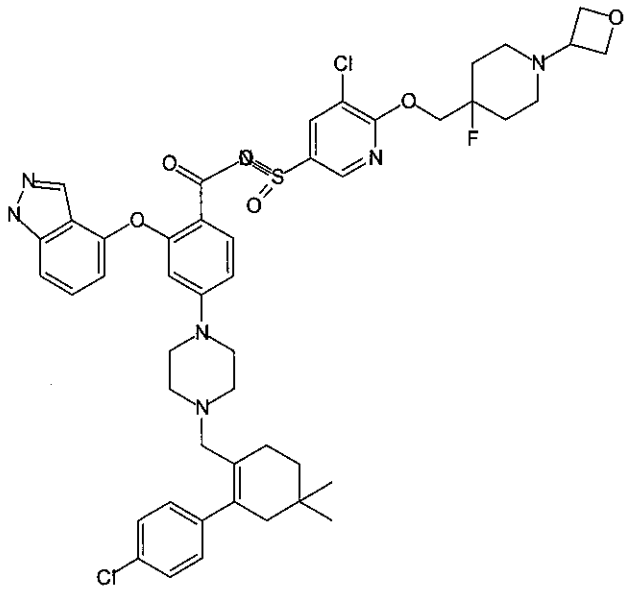
N-[(5-cloro-6-{[4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 528A

N-(5-cloro-6-((4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 522A pelo EXEMPLO 1F e EXEMPLO 498C pelo EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G.

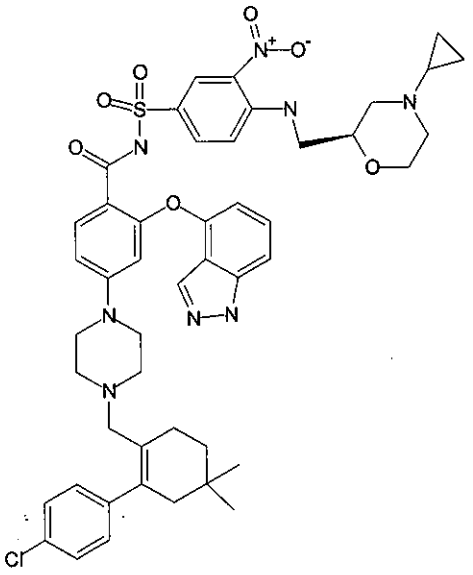


EXEMPLO 528B

N-[(5-cloro-6-{[4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

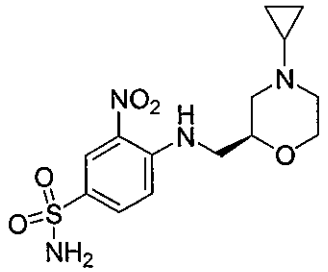
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 528A pelo EXEMPLO 542E no EXEMPLO 542F. ^{1}H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,08 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,07 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,57 (t, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,47 (m, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,94 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,38 (m, 3H), 2,18 (m, 4H), 1,97 (m, 5H), 1,80 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 529

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

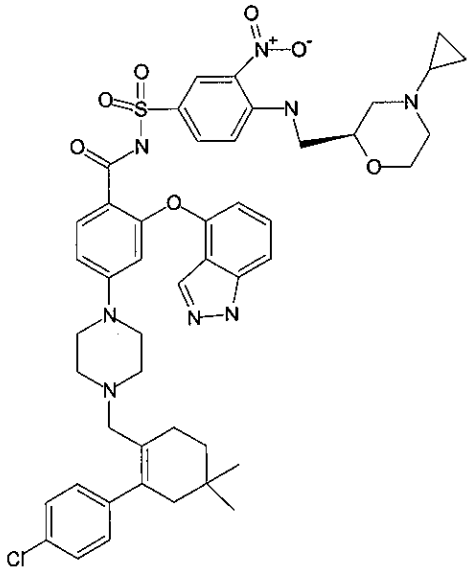


EXEMPLO 529A

(S)-4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobezenossulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 438B pelo EXEMPLO 415B no EXEMPLO 432A.

ABS

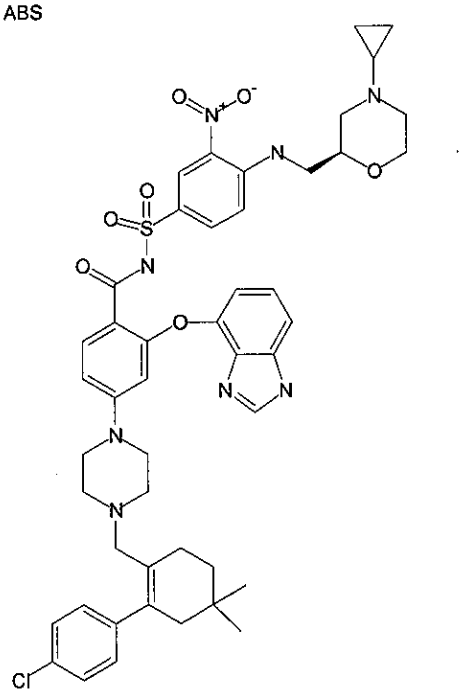


EXEMPLO 529B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 400E pelo EXEMPLO 26C e EXEMPLO 529A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 14,58 (bs, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,90-6,80 (m, 3H), 6,52 (d, 1H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,57 (dt, 1H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,93 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,31 (dt, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 2,21 (m, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H), 0,40 (m, 4H).

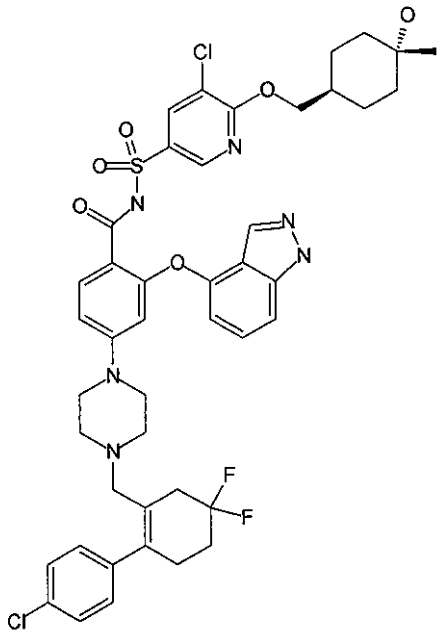
ABS



EXEMPLO 530

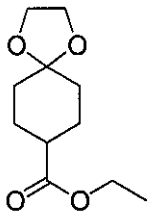
2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 529A pelo EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 9,25 (d, 1H), 8,90 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,59 (dt, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,95 (d, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,36 (dt, 1H), 2,20-2,20 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,41 (m, 4H).



EXEMPLO 531

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

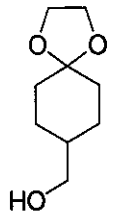


EXEMPLO 531A

1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etila

A uma solução de 4-oxociclohexanocarboxilato de etila (31,8 g) em tolueno (100 mL) foi adicionado etileno glicol (36,5 mL) e monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (0,426 g). A mistura de duas fases foi agitada rapidamente à temperatura ambiente por 72 horas. A reação foi diluída com água (900 mL) e extraída com éter (900 mL). A camada

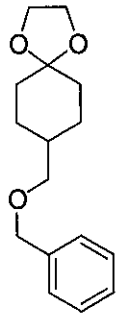
orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada e salmoura, e, em seguida, seca sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o composto do título foi obtido por concentração do filtrado sob alto vácuo.



EXEMPLO 531B

1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ilmetanol

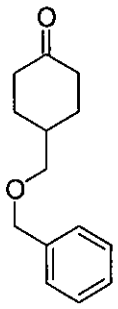
A uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio (8,19 g) em tetrahidrofurano (400 mL) foi adicionada lentamente em gotas uma solução do EXEMPLO 531A (37,8 g) em tetrahidrofurano (75 mL). A mistura foi então aquecida em refluxo por 2 horas. A mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo e resfriada muito lentamente com água (8 mL). Em seguida, foram adicionados sequencialmente 4N hidróxido de sódio aquoso (8 mL), éter (200 mL), água (24 mL), éter (500 mL) e sulfato de sódio anidro (250 g). A mistura resultante foi agitada rapidamente por 2 horas e, em seguida, filtrada. O composto do título foi isolado por concentração do filtrado.



EXEMPLO 531C

8-(benzilóximetil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano

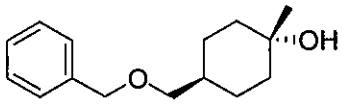
A uma suspensão de hidreto de sódio (60% dispersão de óleo) (8,86 g) em tetrahidrofurano (170 mL) foi adicionada uma solução do EXEMPLO 531B (30,52 g) em tetrahidrofurano (100 mL). Esta mistura foi agitada por 30 minutos e brometo de benzila (24 mL) foi adicionado. Após agitação por 72 horas, a reação foi resfriada lentamente com solução de cloreto de amônio aquosa saturada (400 mL) e diluída com éter (500 mL). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com éter (2 X 150 mL). As camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado em sílica gel eluindo com a 0, 10, 15, 75 % acetato de etila em gradiente de etapas de hexanos para dar o composto do título.



EXEMPLO 531D

4-(benzilóximetil)ciclohexanona

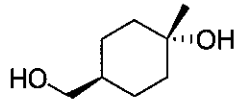
A uma solução do EXEMPLO 531C (43,02 g) em dioxano (500 mL) foram adicionados água (125 mL) e 2M ácido clorídrico (90 mL). A mistura foi aquecida a 85 °C por 18 horas. Quando do resfriamento, a mistura de reação foi diluída com salmoura (1500 mL), solução de bicarbonato de sódio saturada (300 mL) e éter (1000 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado em sílica gel eluindo com 5, 15, 25, 50% acetato de etila em gradiente de etapas de hexanos para dar o composto do título.



EXEMPLO 531E

trans-4-(benzilóximetil)-1-metilciclohexanol

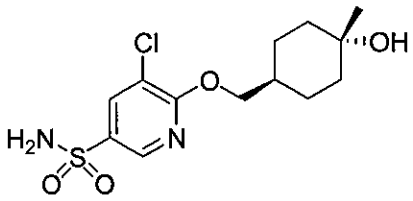
A 2,6-di-t-butil-4-metilfenol (83,4 g) em tolueno (1100 mL) foi adicionado 2,0M (in hexanos) $(CH_3)_3Al$ (95 mL) cuidadosamente para controlar evolução de metano e uma pequena exotermia. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 por 75 minutos e foi então resfriada para -77° C. Uma solução do EXEMPLO 531D (14 g) em tolueno (15 mL) foi adicionada em gotas, mantendo a temperatura abaixo de -74 °C. Metil lítio (1,6M em éter de dietila) (120 mL) foi então adicionado em gotas, mantendo a temperatura abaixo de -65 °C. A mistura resultante foi agitada a -77 °C sob N_2 por 2 horas. A mistura de reação foi então vertida em 1N HCl aquoso (1600 mL), enxaguando o frasco com tolueno. A camada orgânica foi lavada com salmoura e as camadas aquosas combinadas foram extraídas com éter de dietila. As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O concentrado foi cromatografado em 650 g de silica gel esférica usando 2,5 L de 80/20 hexanos/acetato de etila, então 3,0 L de 75/25 hexanos/acetato de etila, e finalmente 4,0 L de 70/30 hexanos/acetato de etila como o eluentes para dar o composto do título.



EXEMPLO 531F

trans-4-(hidroximetil)-1-metilciclohexanol

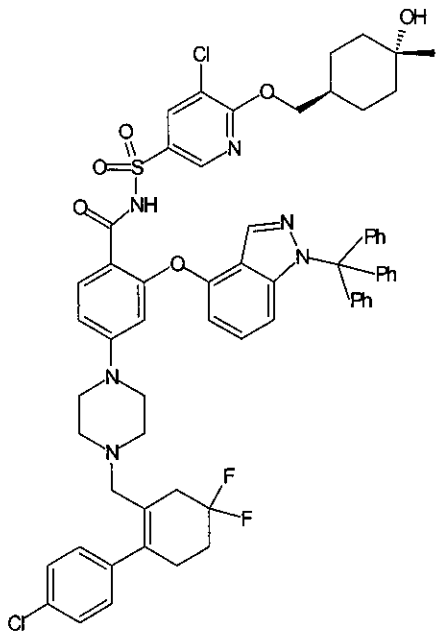
EXEMPLO 531E (12,6 g) e etanol (120 mL) foram adicionados 20% $Pd(OH)_2/C$ molhado (1,26 g) em uma garrafa de pressão de 500 mL SS. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente sob gás hidrogênio a 30 psi. Absorção de hidrogênio cessou em 5 minutos. A mistura foi filtrada através de uma membrana de náilon enxaguando com etanol. O filtrado foi concentrado e, em seguida, azeotropado com tolueno (100 mL) para remover qualquer etanol remanescente. O concentrado foi seco sob alto vácuo por 40 minutos para dar o composto do título.



EXEMPLO 531G

5-cloro-6-((trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)piridina-3-sulfonamida

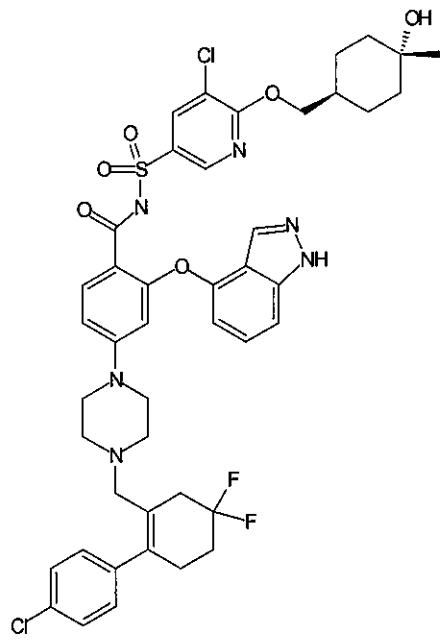
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 387A por 4-flúor-3-nitrobezenossulfonamida e EXEMPLO 531F por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 279A.



EXEMPLO 531H

N-(5-cloro-6-((trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

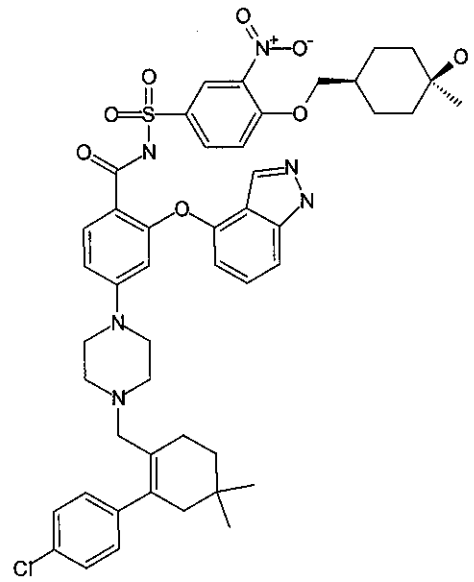
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 521H pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 531G pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 531I

2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-(5-cloro-6-((trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

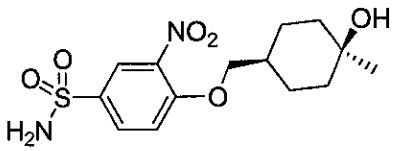
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 531H pelo EXEMPLO 521I no EXEMPLO 521J. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,13 (s, 1H), 12,05 - 11,55 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,92 - 7,78 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 2H), 7,19 - 6,98 (m, 4H), 6,82 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,16 (dd, 1H), 4,25 (d, 3H), 3,20 (s, 4H), 2,72 (s, 4H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 2,41 - 2,03 (m, 6H), 1,76 (s, 3H), 1,54 (s, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,21 (m, 2H), 1,11 (s, 3H).



EXEMPLO 532

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(cis-4-

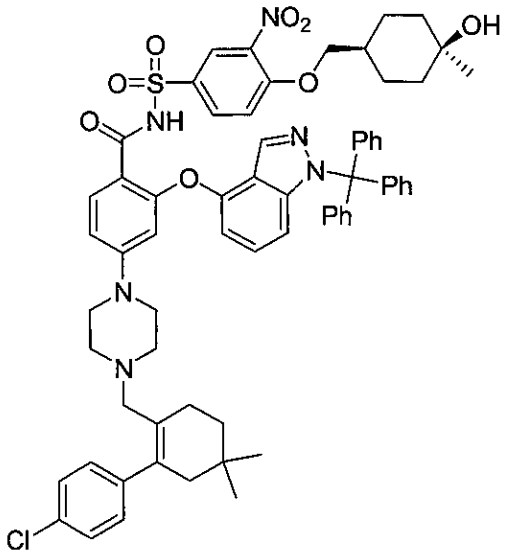
hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 532A

4-((cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)-3-nitrobezenossulfonamida

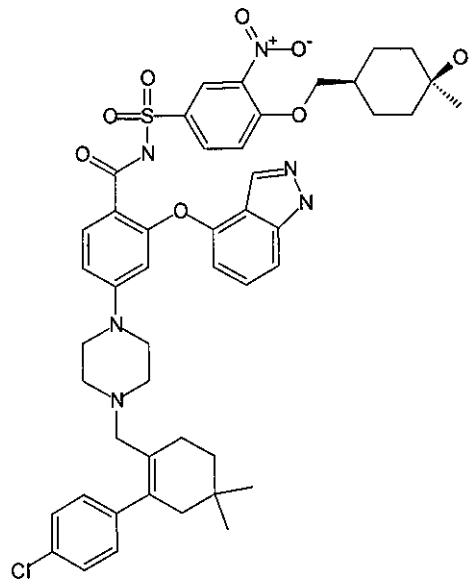
EXEMPLO 493A (732 mg) e 4-flúor-3-nitrobezenossulfonamida (1,2 g) em tetrahidrofurano (40 mL) foram tratados com 60% hidreto de sódio (1,6 g) por 3 dias. A reação foi resfriada lentamente com água. A mistura resultante foi neutralizada com HCl aquoso diluído e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa, eluindo com 30-50% acetonitrila em 0,1% ácido trifluoroacético água para prover o composto do título.



EXEMPLO 532B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)-3-nitrofenilsulfonil)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

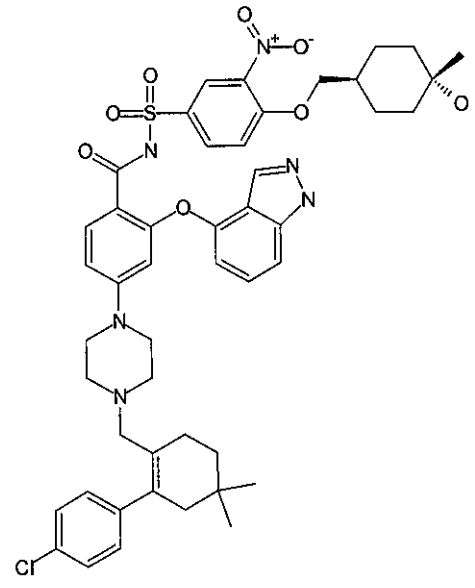
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 532A pelo EXEMPLO 1F e EXEMPLO 498C pelo EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 532C

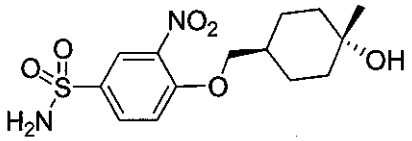
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 532B pelo EXEMPLO 542E no EXEMPLO 542F. ^{1}H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,09 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,41 (m, 5H), 1,29 (m, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,94 (m, 6H).



EXEMPLO 533

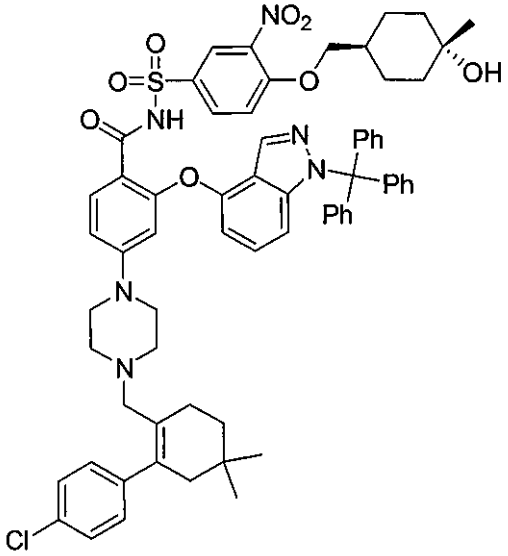
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 533A

4-((trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)-3-nitrobezenossulfonamida

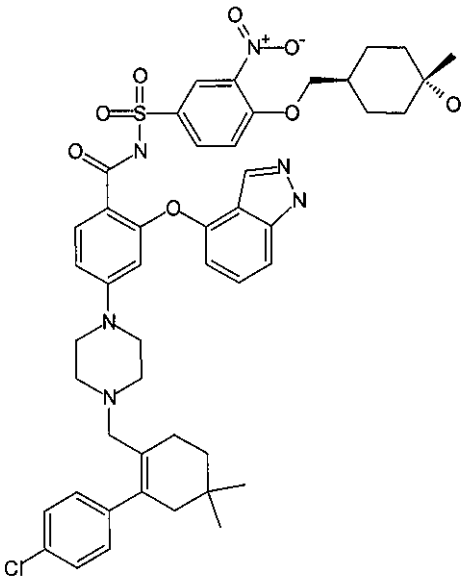
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 531F por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol e 4-flúor-3-nitrobezenossulfonamida pelo EXEMPLO 329A no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 533B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)-3-nitrofenilsulfonil)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

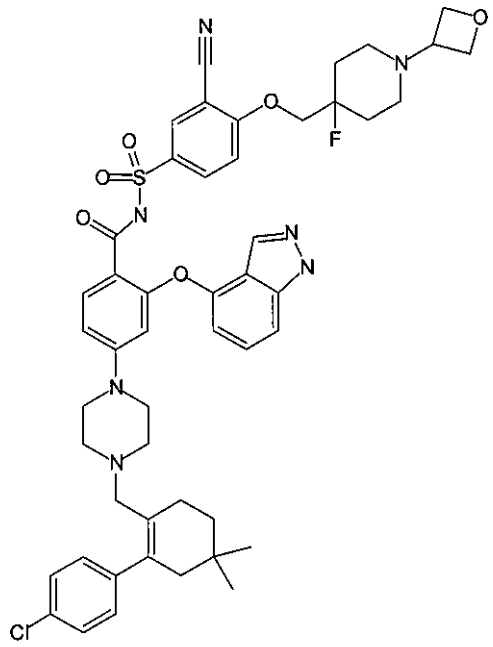
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 533A pelo EXEMPLO 1F e EXEMPLO 498C pelo EXEMPLO 1E no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 533C

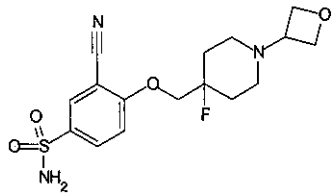
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 533B pelo EXEMPLO 542E no EXEMPLO 542F. ^{1}H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,11 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,06 (d, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,74 (m, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,40 (m, 4H), 1,24 (m, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 534

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-ciano-4-{[4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}fenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

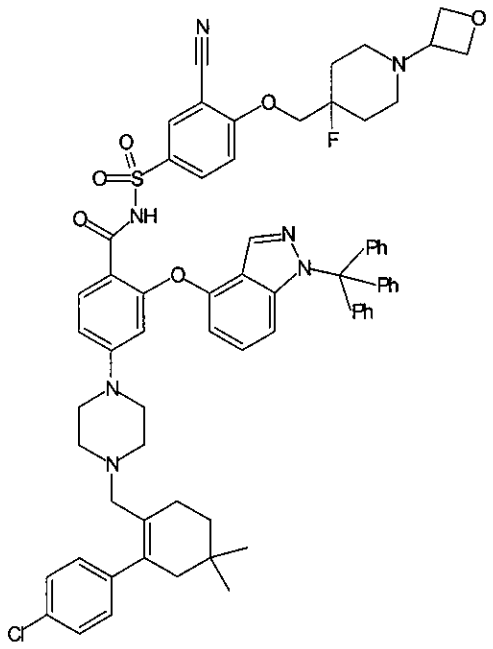


EXEMPLO 534A

3-ciano-4-((4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metóxi)bezenossulfonamida

A uma solução do EXEMPLO 517B (0,185 g) em tetrahidrofurano (5 mL) foi adicionado hidreto de sódio (0,090 g). Após 30 minutos, 3-ciano-4-fluorobezenossulfonamida (0,178 g) foi adicionado em uma porção. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi resfriada lentamente com 1N HCl aquoso (4 mL), diluída com diclorometano (30 mL) e $NaHCO_3$ aquoso saturado (25 mL). A camada orgânica foi seca sobre

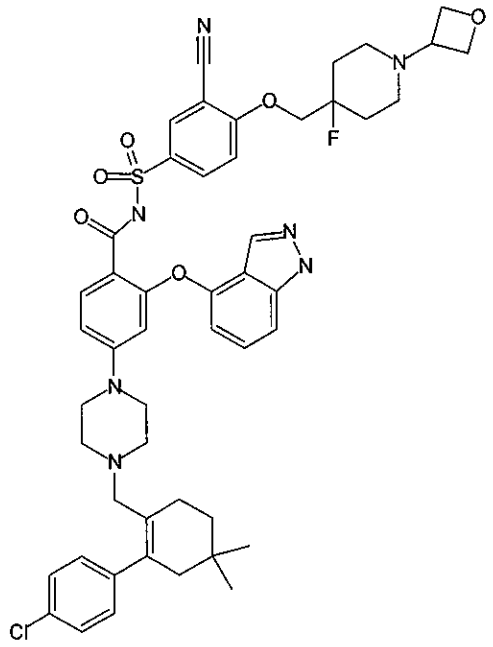
sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O material sólido resultante foi triturado com diclorometano e filtrado para dar o composto do título.



EXEMPLO 534B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-ciano-4-((4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metóxi)fenilsulfonil)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

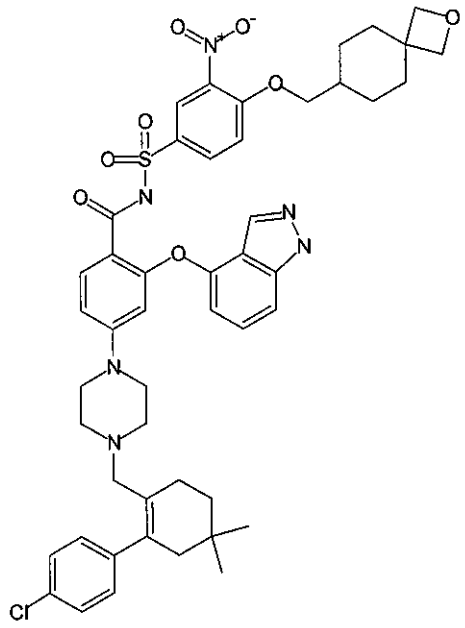
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 521H pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 534A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.



EXEMPLO 534C

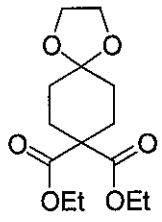
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-ciano-4-{[4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}fenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 534B pelo EXEMPLO 521I no EXEMPLO 521J. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,11 (s, 1H), 11,64 - 11,28 (m, 1H), 7,95 - 7,75 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,44 - 7,26 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,09 (ddd, 4H), 6,81 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,18 (dd, 1H), 4,51 (dt, 4H), 4,33 (d, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,18 (s, 8H), 2,49 - 1,68 (m, 14H), 1,42 (d, 2H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 535

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-(2-oxaespiro[3,5]non-7-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida

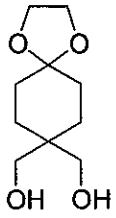


EXEMPLO 535A

1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8,8-dicarboxilato de dietila

Um frasco de fundo redondo de 500 mL foi carregado com diisopropilamina (16 mL) e tetrahidrofurano (311 mL). A solução foi resfriada para -78°C sob N_2 e n-BuLi (2,5 M em hexanos, 44,8 mL) foi adicionado. A reação foi agitada por 30 minutos a -78 °C e 1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etila (20 g) foi adicionado como uma solução de tetrahidrofurano (cerca de 10 mL). A solução foi agitada a -78 °C por 1 hora e cloroformiato de etila (9 mL) foi adicionado puro. Após agitação a -78 °C por 10 minutos, a reação foi aquecida para temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi resfriada lentamente com NH_4Cl aquoso saturado e diluída com éter de dietila. As camadas foram separadas, a camada aquosa foi extraída com éter de dietila e as camadas orgânicas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas por evaporação rotativa. O resíduo foi purificado por cro-

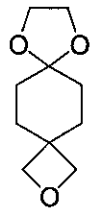
matografia de coluna flash de fase regular (Analogix, 0-65% hexanos / acetato de etila).



EXEMPLO 535B

1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8,8-diildimetanol

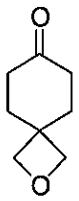
A um frasco de fundo redondo de 1L foram adicionados EXEMPLO 535A (26,6 g) e tetrahidrofurano (310 mL). A solução foi resfriada para 0 °C e hidreto de lítio e alumínio (2M em tetrahidrofurano, 62 mL) foi adicionado via seringa. A reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura foi resfriada de volta para 0 °C, resfriada lentamente com 4,7 mL água, 4,7 ml 10% NaOH aquoso e 14 mL água, e deixada agitar até sais serem formados e, em seguida, a mistura foi filtrada através de um funil Buchner de sílica gel de 90 mm Supelco. O filtrado foi concentrado por evaporação rotativa e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash de fase regular (Analogix, 0-80% hexanos / acetato de etila).



EXEMPLO 535C

2,8,11-trioxadiespiro[3,2,4,2]tridecano

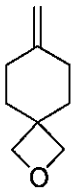
A um frasco de fundo redondo de 1L foi adicionado EXEMPLO 535B (13 g) em tetrahidrofurano (321 mL). A solução foi resfriada para -78°C sob N_2 e n-butil lítio (25,7 mL) foi adicionado em gotas via seringa. Após a adição ser concluída, a reação foi agitada por 30 minutos e a solução de tetrahidrofurano de cloreto de tolueno-2-sulfonila (12,25 g) foi adicionada através de funil de adição. A reação foi deixada agitar durante a noite, aquecendo gradualmente para temperatura ambiente. A reação foi novamente resfriada para -78 °C e n-butil lítio (25,7mL) foi adicionado. A reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por 3 horas. A reação foi resfriada lentamente com NH_4Cl aquoso saturado e diluída com éter de dietila. As camadas foram separadas, a camada aquosa foi extraída com éter de dietila e as camadas orgânicas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas por evaporação rotativa. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash de fase regular (Analogix, 0-20% acetona / hexanos).



EXEMPLO 535D

2-oxaespiro[3,5]nonan-7-ona

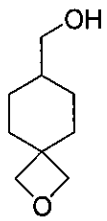
A um frasco de fundo redondo de 500 mL foi adicionado EXEMPLO 535C (11 g) em 80 % ácido acético (200 mL). A reação foi aquecida para 65°C e agitada por cerca de 4 horas. A maior parte do ácido acético e água foi removida por evaporação rotativa e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash de fase regular (Analogix, 0-65% hexanos/acetato de etila).



EXEMPLO 535E

7-metileno -2-oxaespiro[3,5]nonane

A um frasco de fundo redondo de 250 mL, foi adicionado iodeto de metiltrifenilfosfônio (4,33 g) em tetrahidrofurano (35,7 mL). A suspensão foi resfriada para -15 °C. n-Butil lítio (2,5 M em hexanos, 4,28 mL) foi adicionado em gotas. A mistura foi agitada a -15 °C por 40 minutos e EXEMPLO 535D (1 g) foi adicionado como uma solução de tetrahidrofurano (cerca de 5 mL). A mistura foi agitada a -15°C por cerca de 15 minutos e aquecida para temperatura ambiente. Após 1,5 hora, a reação foi concluída e foi resfriada lentamente com NH_4Cl aquoso saturado e diluída com éter de dietila. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída (2x) com éter de dietila. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas por evaporação rotativa. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase regular (Analogix, 0-50% hexanos/acetato de etila).

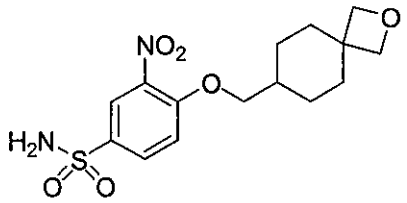


EXEMPLO 535F

2-oxaespiro[3,5]nonan-7-ilmetanol

A um frasco de fundo redondo de 25 mL foi adicionado EXEMPLO 535E (568 mg) e tetrahidrofurano (4,11 mL). 9-Borabiciclo[3,3,1]nonano (0,5 M em tetrahidrofurano, 24,7 mL) foi adicionado e a reação foi deixada agitar por 2 horas em temperatura ambiente. Etanol

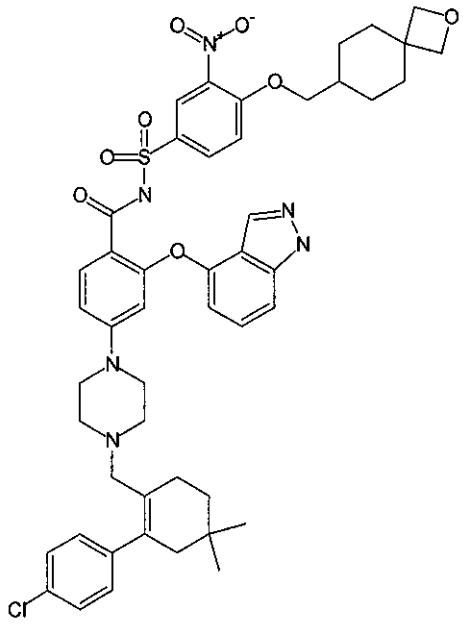
(11 mL) foi adicionado seguido por NaOH aquoso (5M, 4,11 mL) e, em seguida, 30% peróxido de hidrogênio (2,1 mL) foi adicionado. A reação foi aquecida a 50 °C por 2 horas. A maior parte do etanol e tetrahidrofurano foi removida por evaporação rotativa e o resíduo foi diluído com água e acetato de etila. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x) e as camadas orgânicas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas por evaporação rotativa. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash de fase regular (Analogix, 0-70 % hexanos / acetato de etila).



EXEMPLO 535G

4-(2-oxaespiro[3,5]nonan-7-ilmetóxi)-3-nitrobezenossulfonamida

EXEMPLO 535G foi preparado através da substituição do EXEMPLO 535F por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 279A.

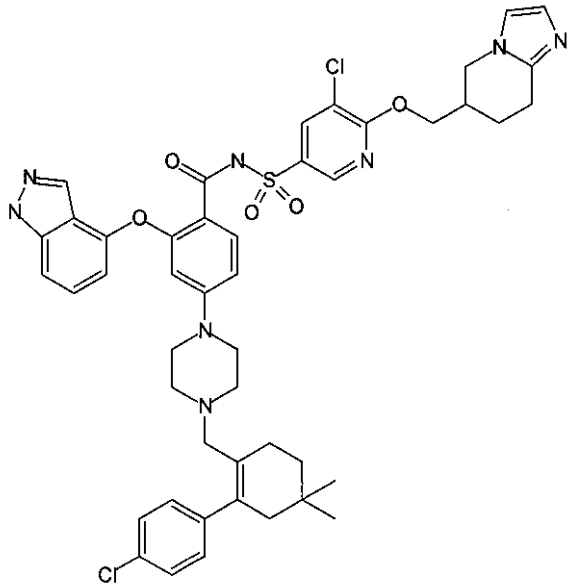


EXEMPLO 535H

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-(2-oxaespiro[3,5]non-7-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida

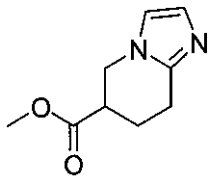
Em um frasco de 4 mL foram adicionados EXEMPLO 498C (171 mg) e EXEMPLO 535G (75 mg) em diclorometano (1052 µl) para dar uma solução incolor. Cloridrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (64,5 mg) e 4-dimetilaminopiridina (77 mg) foram adicionados e a solução foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A reação foi carregada diretamente em silica gel e cromatografada por cromatografia de coluna flash de fase regular (Analogix, 0-100% hexanos / acetato de etila). As frações foram combinadas,

concentradas, tratadas com 50% ácido trifluoroacético em diclorometano (2 mL) e agitadas por 2 horas. Os voláteis foram removidos por um fluxo de nitrogênio, o resíduo foi retomado em diclorometano, carregado diretamente em silica gel e purificado por cromatografia de coluna flash (Analogix, 0,4 - 4% diclorometano / metanol). ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,10 (s, 1H) 8,11 (d, 1H) 7,76 - 7,84 (m, 2H) 7,55 (d, 1H) 7,36 (d, 2H) 7,27 (d, 1H) 7,02 - 7,15 (m, 4H) 6,79 (dd, 1H) 6,52 (d, 1H) 6,18 (dd, 1H) 4,30 (s, 2H) 4,21 (s, 2H) 4,00 (d , 2H) 3,11 - 3,26 (m, 4H) 2,85 (s, 3H) 2,70 - 2,75 (m, 1H) 2,22 - 2,46 (m, 3H) 2,13 - 2,22 (m, 3H) 2,07 (d, 2H) 1,98 (s, 2H) 1,66 - 1,77 (m, 3H) 1,36 - 1,50 (m, 4H) 0,98 - 1,16 (m, 2H) 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 536

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

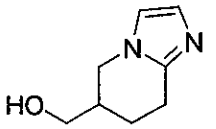


EXEMPLO 536A

5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metila

Em uma garrafa de pressão de 50 mL foram colocados imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metila (0,26 g), ácido acético (10 mL), e 5% paládio sobre carbono molhado (0,052 g). A mistura de reação foi agitada por 16 horas a 30 psi e 50 °C. O sólido foi filtrado, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila. Este foi então lavado com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seco sobre $MgSO_4$, filtrado, e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash em sílica gel para

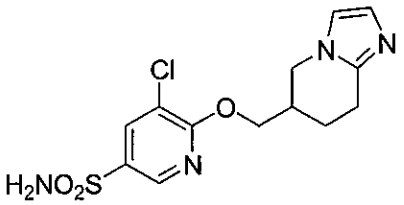
dar o composto do título.



EXEMPLO 536B

(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)metanol

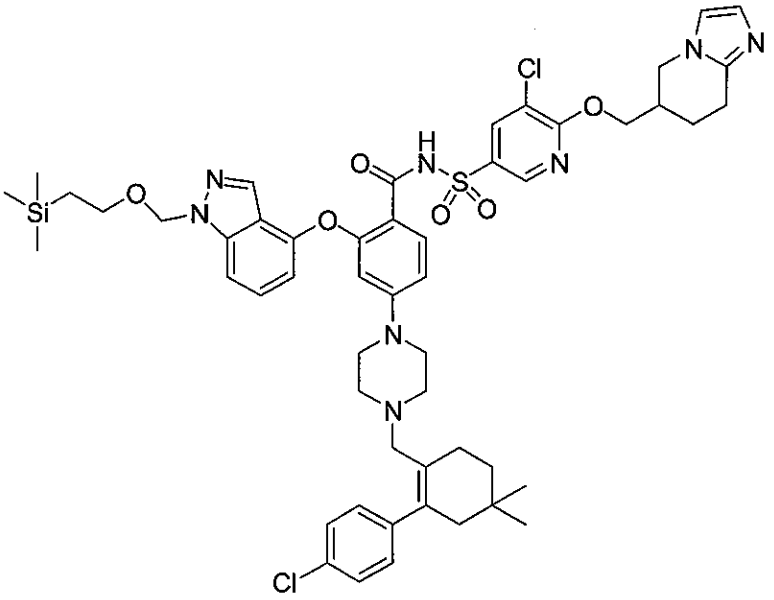
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 536A pelo EXEMPLO 339A no EXEMPLO 339B.



EXEMPLO 536C

5-cloro-6-((5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

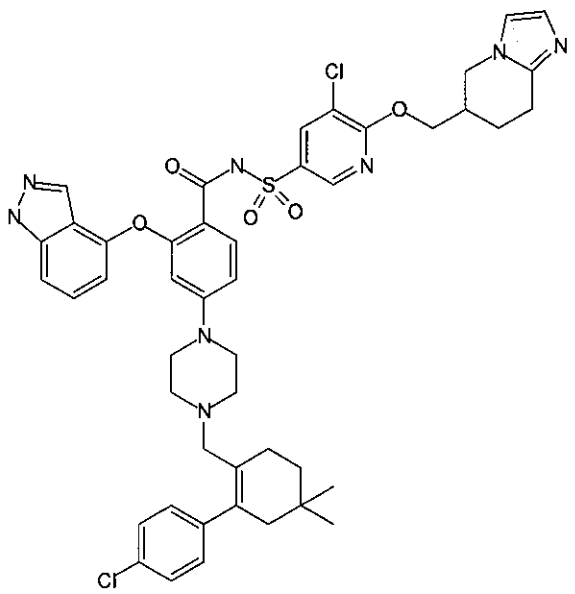
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 536B por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol e EXEMPLO 387A pelo EXEMPLO 329A no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 536D

N-(5-cloro-6-((5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 435D pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 536C pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.

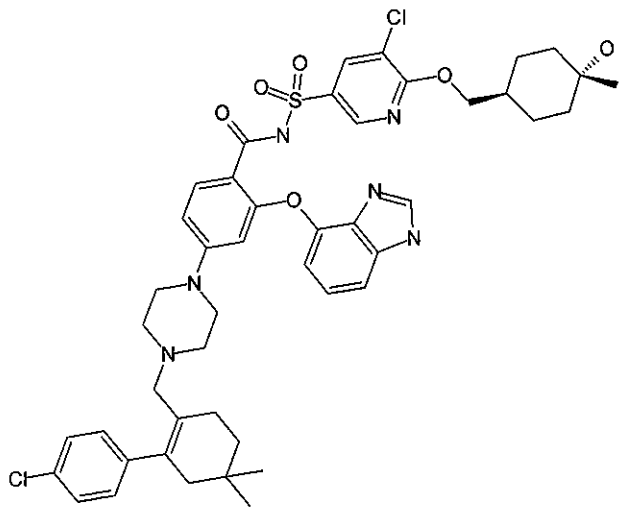


EXEMPLO 536E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 536D pelo EXEMPLO 435E no EXEMPLO 435F. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 12,97 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03-7,07 (m, 4H), 6,72 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,09 (dd, 1H), 4,35-4,48 (m, 2H), 4,24-4,28 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 3,06 (br s, 4H), 2,83-2,92 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,09-2,23 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

ABS

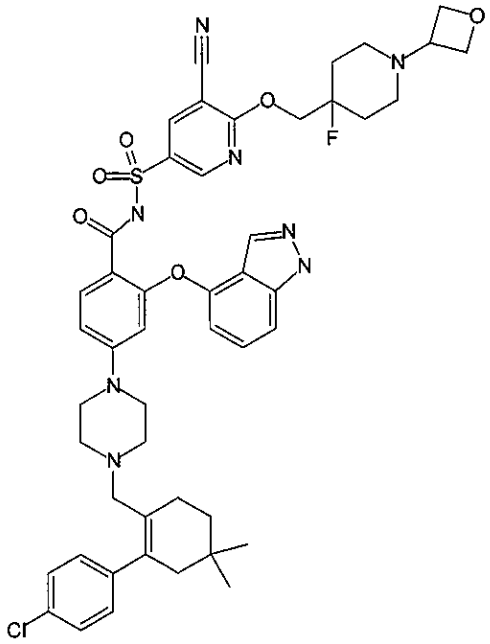


EXEMPLO 537

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-

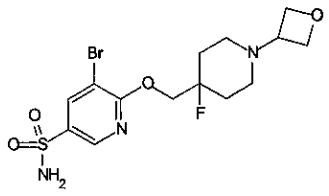
il]metil}piperazin-1-il)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 493B pelo EXEMPLO 428D e no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500 MHz, piridina-d_5) □ 9,17 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,57 - 8,58 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,70 (m, 2H), 5,94 (m, 3H), 4,30 (d, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,94 - 1,87 (m, 5H), 1,76 (m, 2H), 1,43 - 1,28 (m, 7H), 0,94 (m, 6H).



EXEMPLO 538

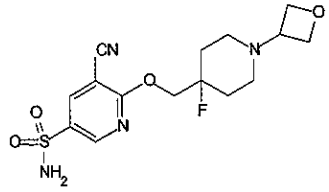
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-{[4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 538A

5-bromo-6-((4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

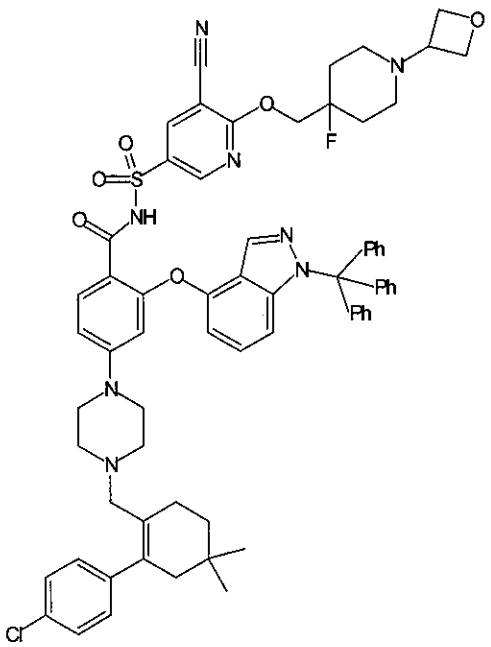
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 517B por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 538B

5-ciano-6-((4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metóxi)piridina-3-sulfonamida

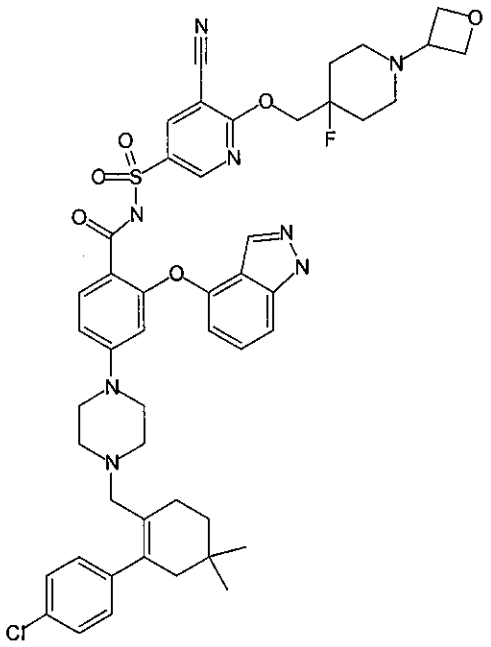
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 538A pelo EXEMPLO 329B no EXEMPLO 333A.



EXEMPLO 538C

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(5-ciano-6-((4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 498C pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 538B pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.

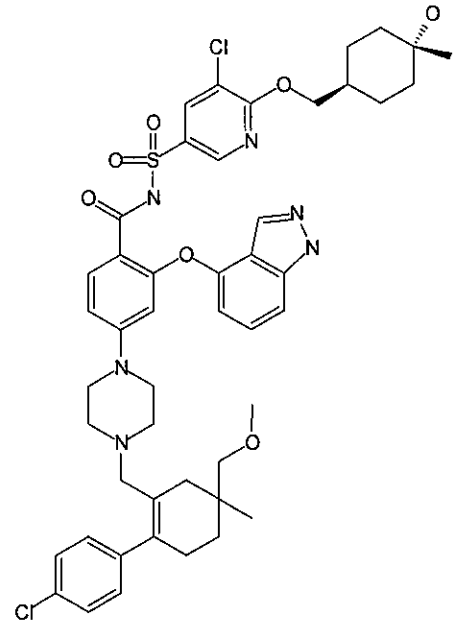


EXEMPLO 538D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-{[4-flúor-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

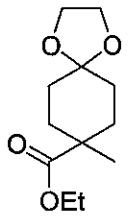
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 538C pelo EXEMPLO 521I no EXEMPLO 521J. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,03 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,14 - 6,94 (m, 3H), 6,77 (dd, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,09 (dd, 1H), 4,53 (dt, 6H), 3,60 (s, 3H), 2,84 (dd, 8H), 2,46 - 1,71 (m, 12H), 1,44 (d, 2H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 539

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

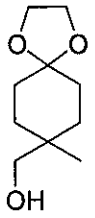


EXEMPLO 539A

8-metil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etila

A um frasco de fundo redondo de 500 mL foi adicionado diisopropilamina (7,98 mL) em tetrahidrofurano (233 mL). A mistura foi resfriada para -78°C sob N_2 e n-butil lítio (2,5 M em hexanos, 22,40 mL) foi adicionado. A reação foi agitada por 30 minutos e 1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etila (10 g) foi adicionado. A reação foi deixada

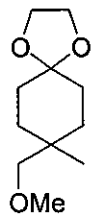
agitar por 1,5 horas, após tal tempo, CH_3I (4,38 mL) foi adicionado. A reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente durante a noite com agitação. Água foi adicionada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas por evaporação rotativa. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash de fase normal (Analogix, 0-50% hexanos / acetato de etila).



EXEMPLO 539B

(8-metil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-il)metanol

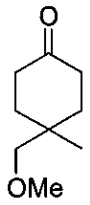
A um frasco de fundo redondo de 500 mL foi adicionado hidreto de lítio e alumínio (1,772 g) em tetrahidrofurano (234 mL). A mistura foi resfriada para 0 °C e EXEMPLO 539A (10,66 g) foi adicionado através de funil de adição. A reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente e, em seguida, resfriado novamente para 0 °C. O excesso de hidreto de lítio e alumínio foi lentamente resfriado com 1,8 mL água, 1,8 mL NaOH aquoso (5N) e 5,6 mL água. A suspensão foi agitada até os sais se tornarem branco e, em seguida, filtrada através de um tampão de sílica gel. O filtrado foi concentrado por evaporação rotativa e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash de fase regular (Analogix, 0-75% hexanos / acetato de etila).



EXEMPLO 539C

8-(metoximetil)-8-metil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano

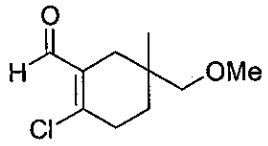
A um frasco de fundo redondo de 250 mL foi adicionado NaH (0,902 g) e tetrahidrofurano (37,6 mL). EXEMPLO 539B (3,8 g) foi adicionado como uma solução de tetrahidrofurano em temperatura ambiente. A suspensão foi agitada por 30 minutos e, em seguida, CH_3I (0,611 mL) foi adicionado. A reação foi agitada sob N_2 durante a noite, cuidadosamente resfriada lentamente com salmoura e diluída com água e éter. A camada aquosa foi extraída com éter (2x) e as camadas orgânicas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas por evaporação rotativa. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (Analogix, 0-60% hexanos / acetato de etila).



EXEMPLO 539D

4-(metoximetil)-4-metilciclohexanona

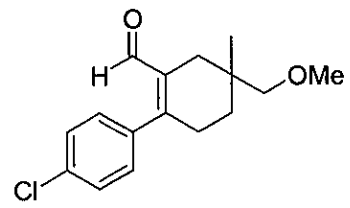
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 539C pelo EXEMPLO 535C no EXEMPLO 535D.



EXEMPLO 539E

2-cloro-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enocarbaldeído

A um frasco de fundo redondo de 25 mL foi adicionado N,N-dimetilformamida (0,70 mL) e diclorometano (3,31 mL). A solução foi resfriada para 0 °C e $POCl_3$ (0,772 mL) foi adicionado em gotas sob nitrogênio. Após a adição ser concluída, a solução foi aquecida para temperatura ambiente e agitada por 35 minutos. EXEMPLO 539D (1,035 g) foi então adicionado como uma solução de diclorometano e a mistura foi deixada agitar durante a noite em temperatura ambiente. A reação foi vertida em gelo e $NaHCO_3$, aquecida para temperatura ambiente, e extraída com diclorometano (2x). As fases aquosas combinadas foram extraídas com éter de dietila e, em seguida, as camadas orgânicas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas por evaporação rotativa. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash de fase regular (Analogix, 0-45% hexanos / acetato de etila).

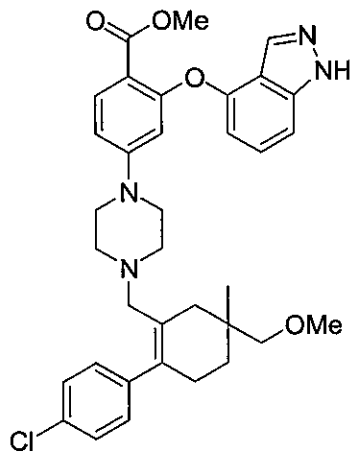


EXEMPLO 539F

2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enocarbaldeído

A um frasco de 20 mL foi adicionado EXEMPLO 539E (700 mg) e ácido 4-clorofenilborônico (648 mg) em água (3,8 mL). Brometo de tetrabutilamônio (1,1 g) e carbonato de potássio (1,2 g) foram adicionados seguidos por acetato de paládio (II) (23,3mg). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 2 minutos, o frasco foi tampado e a reação foi aquecida a 45°C durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e água e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x). As camadas orgânicas foram secas ($NaSO_4$), filtradas e concentradas por evaporação rotativa. O resíduo foi purificado por

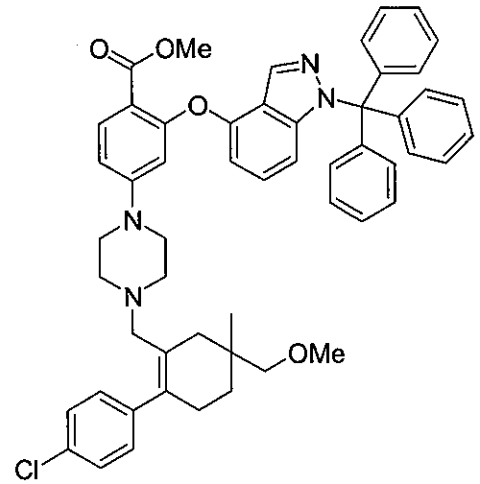
cromatografia de coluna flash de fase regular (Analogix, 0-60% hexanos / acetato de etila).



EXEMPLO 539G

2-(1H-indazol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metila

A um frasco de 20 mL foi adicionado EXEMPLO 400C (531 mg) e EXEMPLO 539F (420 mg) em diclorometano (8 mL). Triacetoxiborohidreto de sódio (415 mg) foi adicionado. A reação foi agitada por 2 dias em temperatura ambiente e, em seguida, resfriada lentamente com $NaHCO_3$ aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (3x), seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada por evaporação rotativa. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash de fase regular (Analogix, 0,4% - 4% diclorometano/metanol).

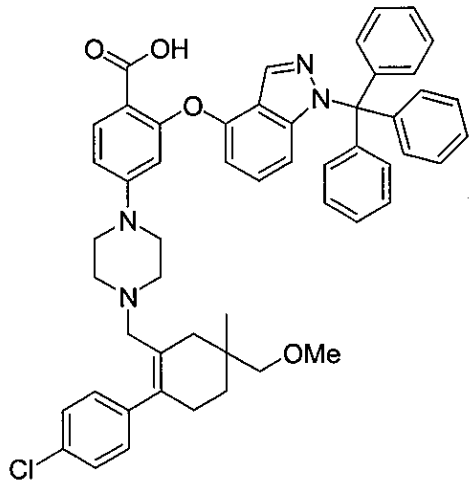


EXEMPLO 539H

4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzoato de metila

A um frasco de fundo redondo de 25 mL foi adicionado EXEMPLO 539G (704 mg) em diclorometano (5 mL). Trietilamina (319 µl) foi adicionado seguido por cloreto de tritila (399 mg). A reação foi agitada durante a noite e diluída com água e diclorometano. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (2x) e as camadas orgânicas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas por evaporação rotativa. O resíduo foi retomado em diclo-

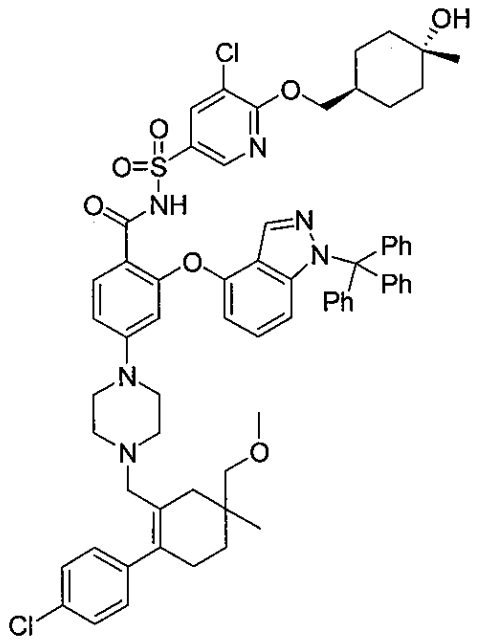
rometano e passed por um funil Buchner de sílica gel Supelco pré-embalado e as impurezas não-polares foram enxaguadas com diclorometano. O produto foi eluído com 5% metanol em diclorometano. O resíduo foi concentrado por evaporação rotativa e o resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.



EXEMPLO 539I

Ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzóico

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 539H pelo EXEMPLO 175D no EXEMPLO 175E.



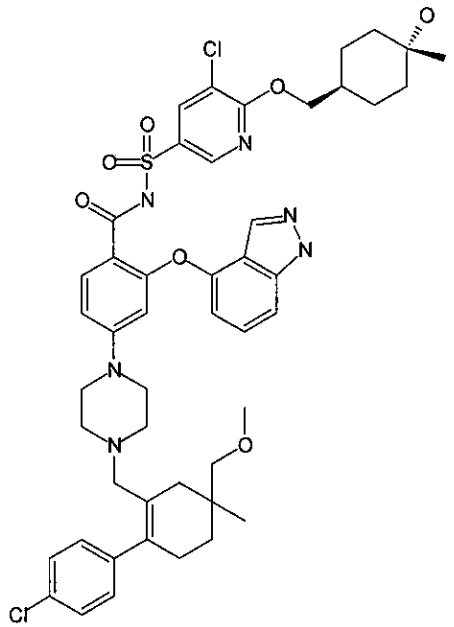
EXEMPLO 539J

N-(5-cloro-6-((trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado substituindo o EXEMPLO 539I pelo EXEMPLO

1E e EXEMPLO 493B pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.

ABS

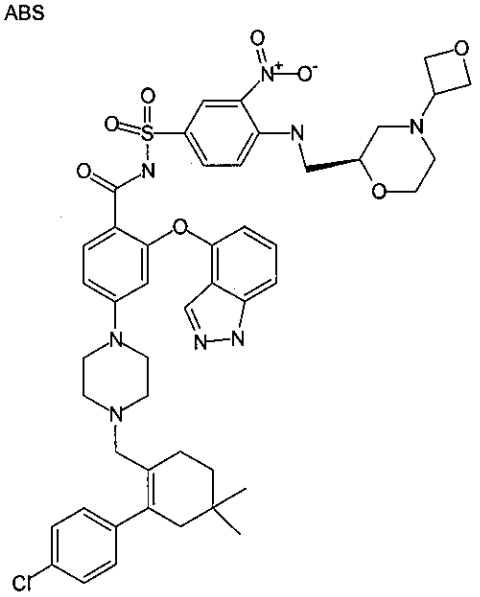


EXEMPLO 539K

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

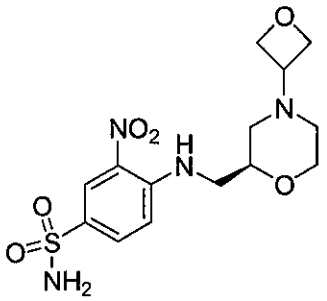
O composto do título foi preparado substituindo o EXEMPLO 539J pelo EXEMPLO 542E no EXEMPLO 542F. 1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,10 (s, 1H) 8,28 (d, 1H) 7,77 - 7,91 (m, 2H) 7,58 (d, 1H) 7,37 (d, 2H) 6,99 - 7,19 (m, 4H) 6,80 (dd, 1H) 6,54 (s, 1H) 6,15 (dd, 1H) 4,10 - 4,34 (m, 3H) 3,26 (s, 3H) 3,05 - 3,21 (m, 6H) 2,12 - 2,29 (m, 4H) 2,09 (s, 1H) 1,85 - 1,98 (m, 1H) 1,68 - 1,81 (m, 4H) 1,50 - 1,63 (m, 4H) 1,31 - 1,45 (m, 3H) 1,13 - 1,30 (m, 2H) 1,11 (s, 3H) 0,94 (s, 3H).

ABS



EXEMPLO 540

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-({[(2S)-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil}amino)fenil]sulfonil}benzamida

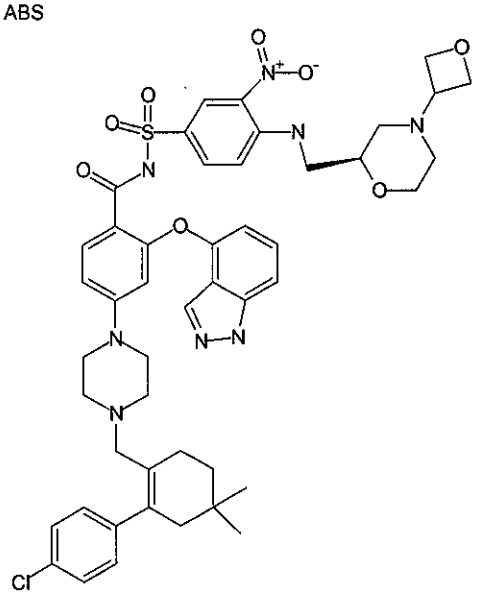


EXEMPLO 540A

(S)-3-nitro-4-((4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il)metilamino)bezenossulfonamida

Um frasco de fundo redondo foi carregado com EXEMPLO 438B (1,012 g), metanol anidro (15 mL) e ácido acético (2,75 mL). Oxetan-3-ona (0,461 g) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Cianoborohidreto de sódio (0,603 g) foi então adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada e o resíduo retomado em 5% aqueous Na_2CO_3 solução (15 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas. O produto bruto foi purificado em uma coluna de sílica gel eluindo com 5% e 10% metanol em CH_2Cl_2 dando o composto do título.

ABS



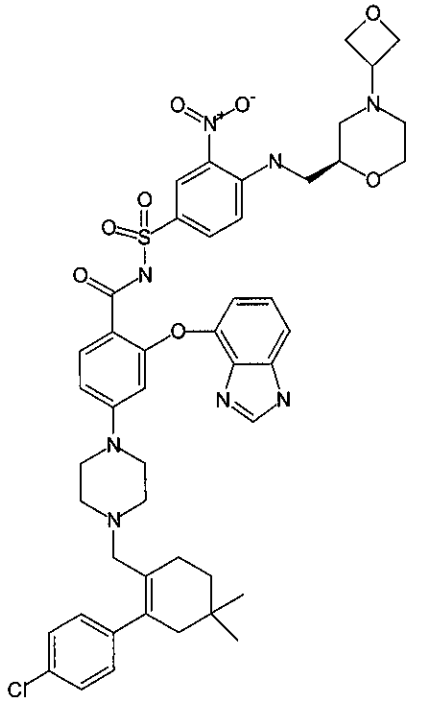
EXEMPLO 540B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-({[(2S)-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil}amino)fenil]sulfonil}benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 400E pelo EXEMPLO 26C e EXEMPLO 540A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 177. ^1H RMN

(500MHz, piridina-d_5) δ 14,58 (bs, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,90-6,80 (m, 3H), 6,53 (d, 1H), 4,67-4,61 (m, 4H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,68 (dt, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,44-3,34 (m, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,71 (d, 1H), 2,44 (d, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,95 (dt, 1H), 1,84 (t, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

ABS

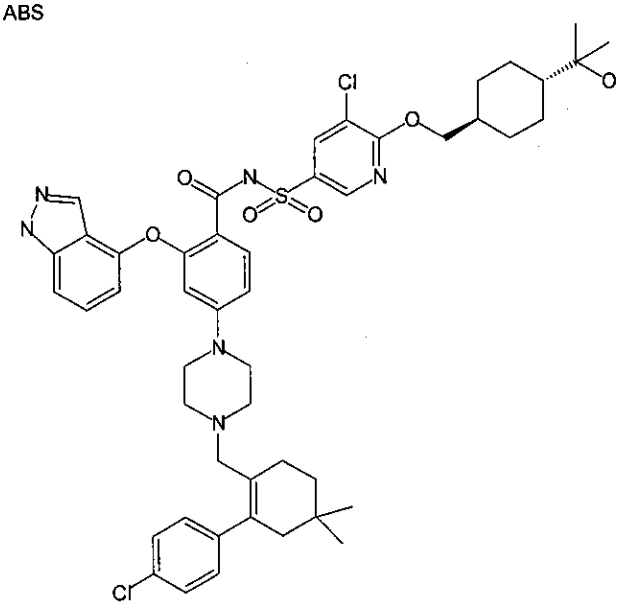


EXEMPLO 541

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(2S)-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil}amino)fenil]sulfonil}benzamida

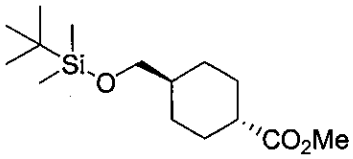
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 540A pelo EXEMPLO 428D no EXEMPLO 428E. ^{1}H RMN (500MHz, piridina-d_5) δ 9,25 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 4,69-4,62 (m, 4H), 3,97-3,89 (m, 2H), 3,69 (dt, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,74 (d, 1H), 2,43 (d, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,86 (t, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 542

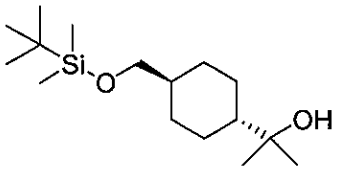
N-[(5-cloro-6-{[trans-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 542A

4-((terc-butildimetilsililóxi)metil) ciclohexanocarboxilato de trans-metila

4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de trans-metila foi dissolvido em diclorometano (30 mL), então imidazol (1,0 g) e terc-butilclorodimetilsilano (1,6 g) foram adicionados. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi então concentrada, dissolvida em acetato de etila e lavada com 1*N* HCl aquoso, água, e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O composto do título foi obtido após filtração e concentração.

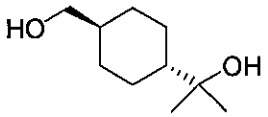


EXEMPLO 542B

2-(trans-4-((terc-butildimetilsililóxi)metil)ciclohexil)propan-2-ol

EXEMPLO 542A (1,4 g) foi dissolvido em tetrahidrofurano (15 mL), então uma solução de 3,0*M* cloreto de metilmagnésio em tetrahidrofurano (3,4 mL) foi cuidadosamente adicionada e a reação deixada agitar em temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite.

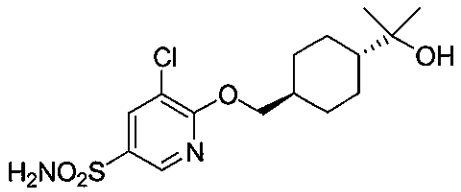
A reação foi então vertida em NH_4Cl aquoso saturado e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4. Após filtração e concentração o produto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel usando 9/1 hexanos/acetato de etila.



EXEMPLO 542C

2-(trans-4-(hidroximetil)ciclohexil)propan-2-ol

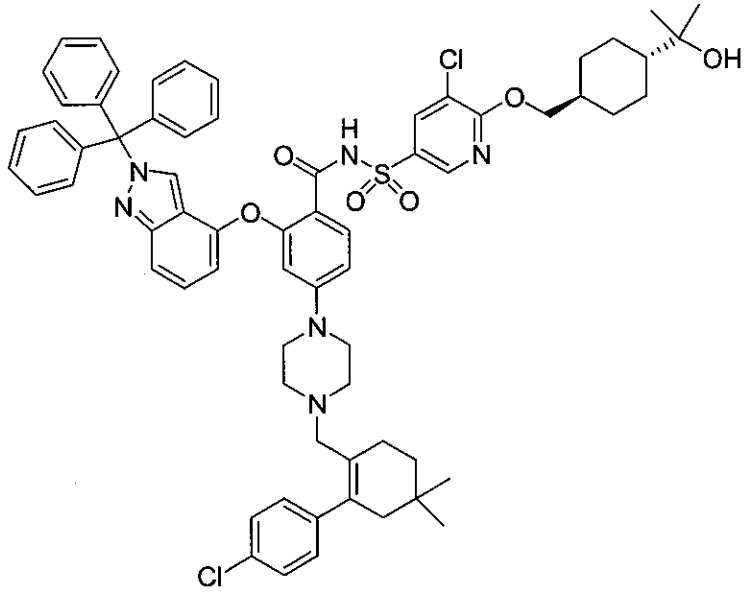
EXEMPLO 542B foi dissolvido em tetrahidrofurano (10 mL), então uma solução de 1,0*M* fluoreto de tetrabutilamônio em tetrahidrofurano (17,5 mL) foi adicionada e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel usando 50-70% acetato de etila em hexanos.



EXEMPLO 542D

5-cloro-6-((trans-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)metóxi) piridina-3-sulfonamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 542C por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol e 5,6-dicloropiridina-3-sulfonamida pelo EXEMPLO 329A no EXEMPLO 329B, exceto aqui dimetilformamida foi usado no lugar de tetrahidrofurano.



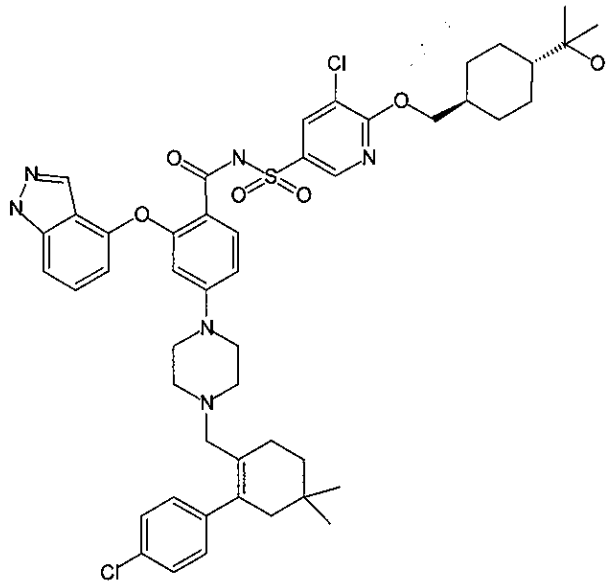
EXEMPLO 542E

N-(5-cloro-6-((trans-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-tritil-2H-indazol-4-

ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 498C pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 542D pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.

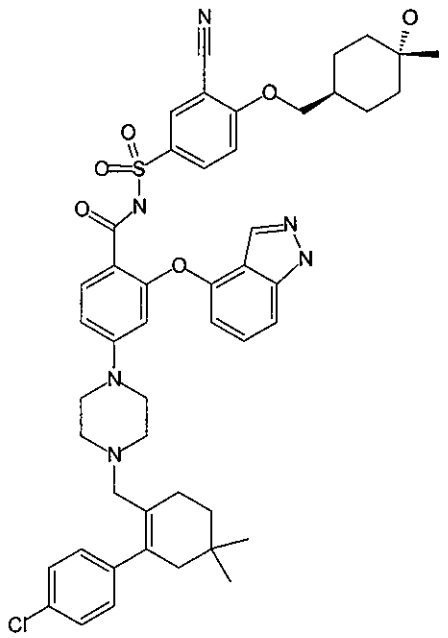
ABS



EXEMPLO 542F

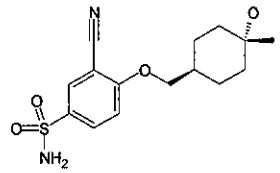
N-[(5-cloro-6-{[trans-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

EXEMPLO 542E (310 mg) foi dissolvido em diclorometano (2,5 mL), e monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (27 mg) foi adicionado. Após agitação em temperatura ambiente por 30 minutos, a reação foi vertida em $NaHCO_3$ aquoso saturado e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4. Após filtração e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel usando 2-10% metanol em diclorometano. ^1H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,10 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,06 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,19 (d, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,21 (br s, 4H), 2,96 (v br s, 2H), 2,40 (br s, 4H), 2,19 (br m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,83 (br m, 4H), 1,70 (br m, 1H), 1,42 (t, 2H), 1,18 (br m, 1H), 1,02 (br m, 4H), 1,02 (s, 6H), 0,93 (s, 6H).



EXEMPLO 543

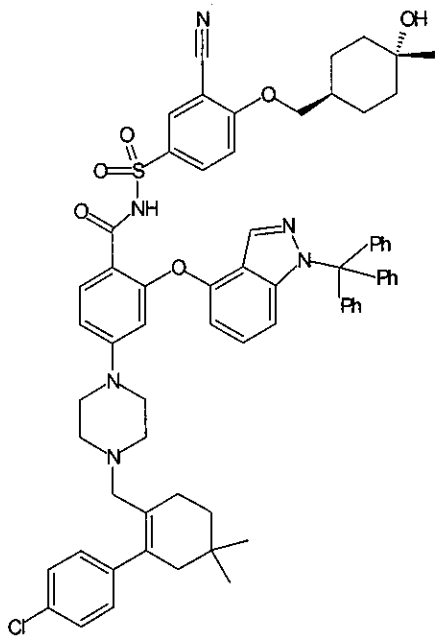
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]fenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 543A

3-ciano-4-((trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)bezenossulfonamida

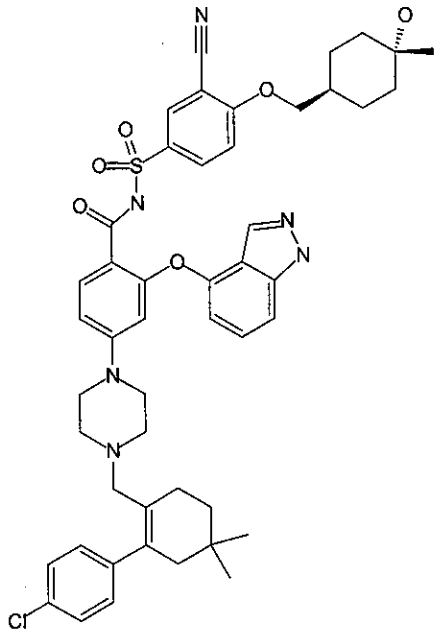
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 531F pelo EXEMPLO 517B no EXEMPLO 534A.



EXEMPLO 543B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-ciano-4-((trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)fenilsulfonil)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

Este EXEMPLO foi preparado através da substituição do EXEMPLO 498C pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 543A pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.

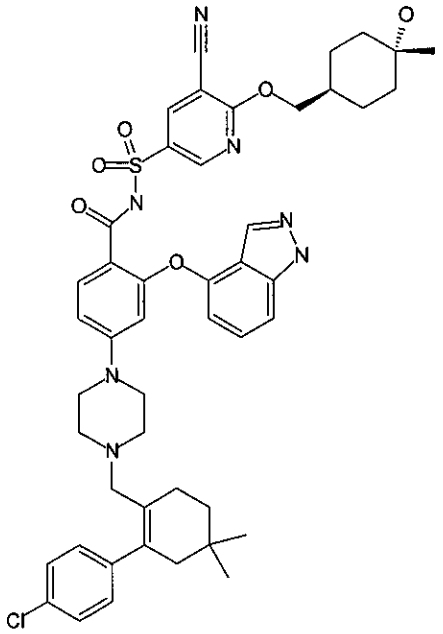


EXEMPLO 543C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]fenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

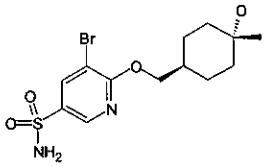
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 543B pelo EXEMPLO 521I no EXEMPLO 521J. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,12 (s, 1H),

11,70 - 11,35 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,81 (t, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,20 - 7,10 (m, 3H), 7,09 - 7,03 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,18 (dd, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,19 (s, 4H), 2,86 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,77 (m, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,42 (m, 6H), 1,12 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 544

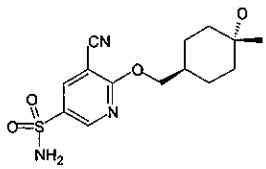
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 544A

5-bromo-6-((trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)piridina-3-sulfonamida

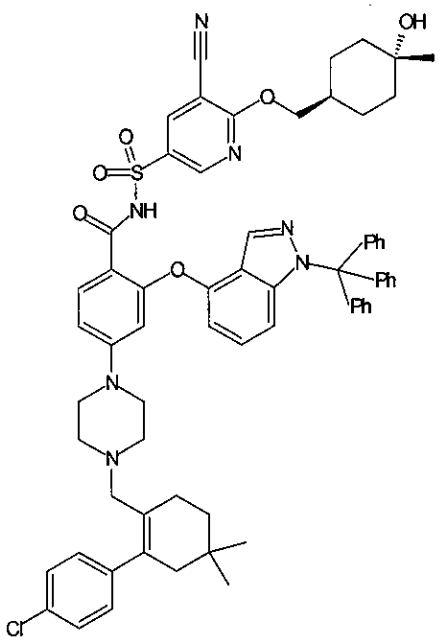
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 531F por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol no EXEMPLO 329B.



EXEMPLO 544B

5-ciano-6-((trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)piridina-3-sulfonamida

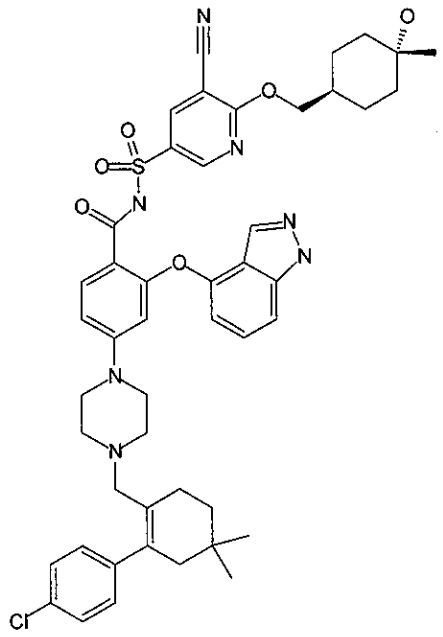
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 544A pelo EXEMPLO 329B no EXEMPLO 333A.



EXEMPLO 544C

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(5-ciano-6-((trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 498C pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 544B pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.

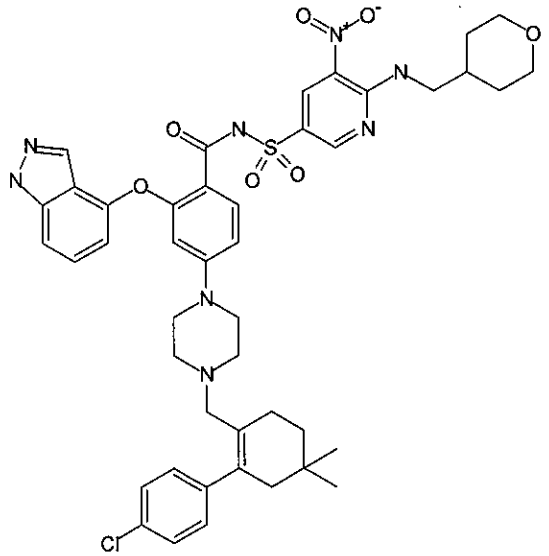


EXEMPLO 544D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

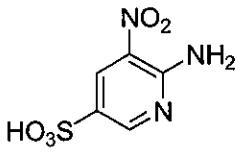
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 544C pelo

EXEMPLO 521I no EXEMPLO 521J. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,07 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,23 - 8,12 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,07 (dd, 4H), 6,87 - 6,72 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,17 - 6,03 (m, 1H), 4,29 (d, 3H), 3,25 - 3,11 (m, 4H), 2,19 (s, 4H), 2,00 (s, 2H), 1,76 (s, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,48 - 1,31 (m, 4H), 1,31 - 1,14 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).



EXEMPLO 545

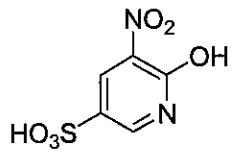
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-({5-nitro-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)benzamida



EXEMPLO 545A

Ácido 6-amino-5-nitropiridina-3-sulfônico

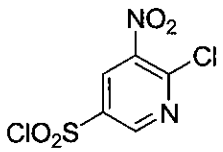
Ácido 6-Aminopiridina-3-sulfônico (20 g) em H_2SO_4 concentrado (80 mL) foi aquecido a 50 °C até ser completamente dissolvido. A esta solução, foi adicionado HNO_3 fumegante em gotas durante 20 minutos. A taxa de adição foi foi mantida lenta, de forma que a temperatura interna não excedesse 55 °C. Após a adição ser concluída, a mistura de reação foi aquecida a 50 °C por 1 hora. Após a mistura ser resfriada para temperatura ambiente, esta foi vertida em 150 g de gelo. A mistura foi agitada por mais 1 hora. Todo o frasco foi resfriado para 0 °C, e foi mantido a 0 °C por mais 2 horas. O sólido foi coletado por filtração, e foi lavado com 1:1 água/etanol frio (20 mL), seguido por éter de dietila (10 mL). O sólido foi seco em um forno a vácuo durante a noite para dar o composto do título.



EXEMPLO 545B

Ácido 6-hidróxi-5-nitropiridina-3-sulfônico

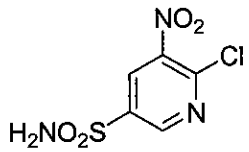
EXEMPLO 545A (4,0 g) em HCl (37%, 12 mL) e água (50 mL) foi tratado com nitrito de sódio (1,19 g) em água (8 mL) em gotas a 0 °C. Após a adição ser concluída, a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 1 hora. A mistura foi então aquecida sob refluxo por 2 horas. Água foi destilada para dar um resíduo quase seco. Após ser resfriado para temperatura ambiente, uma solução de 1:1 etanol/água (20 mL) foi adicionada. A suspensão resultante foi resfriada para 0 °C e mantida a 0 °C por 1 hora. O sólido foi coletado por filtração para dar o composto do título.



EXEMPLO 545C

Cloreto de 6-cloro-5-nitropiridina-3-sulfonila

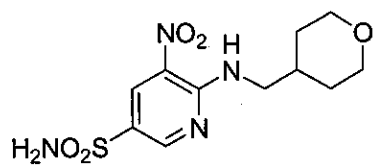
Uma mistura do EXEMPLO 545B (2,6 g), PCl_5 (5,91 g), e $POCl_3$ (10 mL) foi aquecida a 120 °C por 4 horas. A suspensão inicial se tornou uma solução clara. O excesso de $POCl_3$ foi destilado. Após ser foi resfriado para temperatura ambiente, o resíduo foi vertido em 50 g de gelo moído. O sólido foi extraído em acetato de etila. A camada aquosa foi extraída com mais acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas para dar o produto bruto que foi usado pela reação seguinte sem purificação adicional.



EXEMPLO 545D

6-cloro-5-nitropiridina-3-sulfonamida

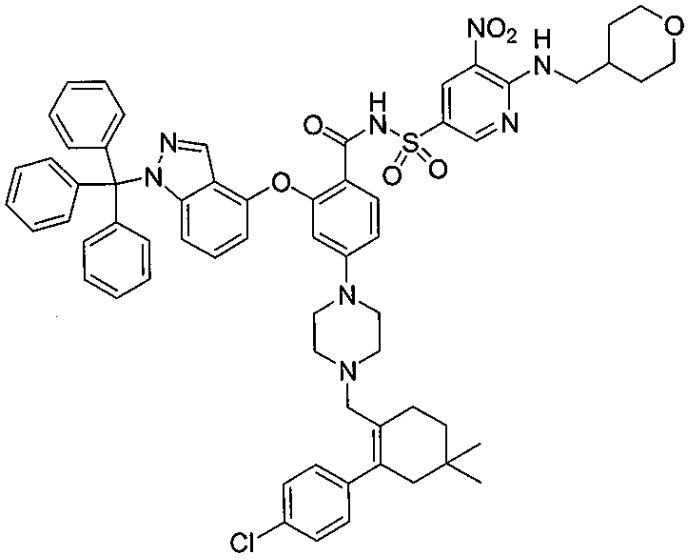
EXEMPLO 545C em tetrahidrofurano (10 mL) foi resfriado para -10 °C. A esta solução foi adicionado hidróxido de amônio concentrado (0,82 mL) em gotas. A solução foi agitada a -10 °C por 10 minutos. O solvente foi removido sob pressure em temperatura ambiente. O resíduo foi dividido entre água e acetato de etila. A camada aquosa foi extraída com mais acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash em sílica gel para dar o composto do título.



EXEMPLO 545E

5-nitro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)piridina-3-sulfonamida

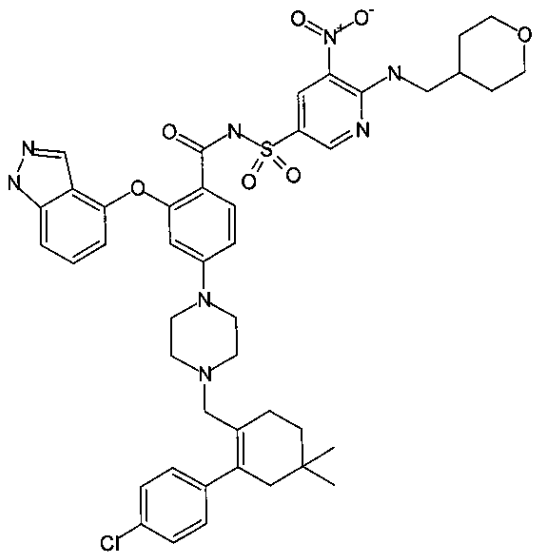
O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 545D por 4-flúor-3-nitrobezenossulfonamida no EXEMPLO 1F.



EXEMPLO 545F

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(5-nitro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)piridin-3-ilsulfonil)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 498C pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 545E pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.



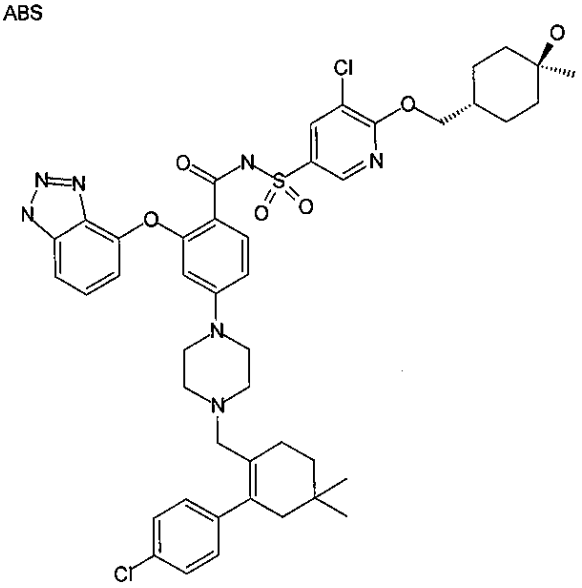
EXEMPLO 545G

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({5-nitro-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 545F pelo

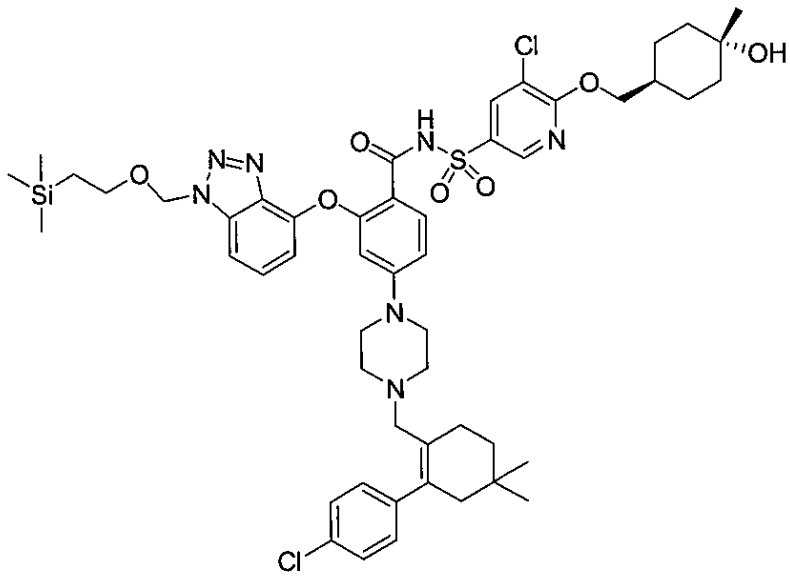
EXEMPLO 542E EXEMPLO 542F. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 13,03 (s, 1H), 8,66 (br s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,01-7,07 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,11 (dd, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,51 (t, 1H), 3,23-3,29 (m, 2H), 3,17 (br s, 4H), 2,84 (br s, 2H), 2,16-2,34 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,58-1,61 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 546

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida

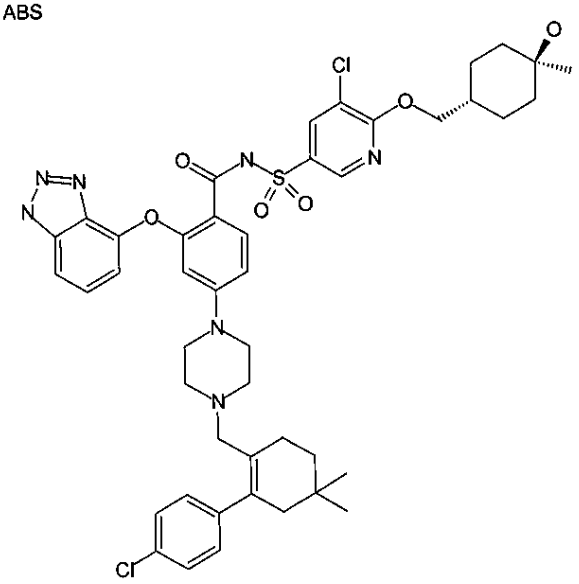


EXEMPLO 546A

N-(5-cloro-6-(((1r,4r)-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado através da substituição do EXEMPLO 514F pelo EXEMPLO 1E e EXEMPLO 493B pelo EXEMPLO 1F no EXEMPLO 1G.

ABS

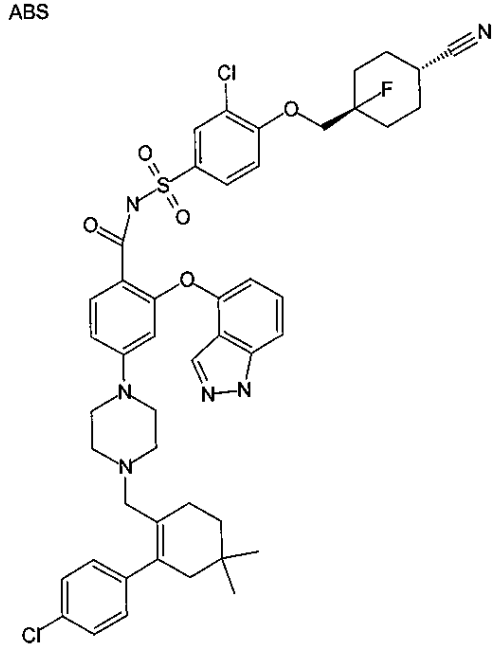


EXEMPLO 546B

2-(1H-benzotriazol-4-iloxi)-N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida

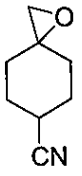
EXEMPLO 546A (0,22 g) em tetrahidrofurano (10 mL) foi tratado com 1,0 N fluoreto de tetrabutil amônio (4,3 M). A mistura de reação foi aquecida a 50 °C por 3 horas. O solvente foi removido, e o resíduo foi dividido entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com mais acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por sistema de HPLC preparativa de Gilson de fase reversa com uma coluna preparativa Fenomenex (Luna, 5 µ, C18(2), 250X21,20 mm, 5 Å) eluindo com 20-80% acetonitrila em água com 0,1% ácido trifluoroacético para dar o composto do título. ^{1}H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 8,24 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,36-7,38 (m, 3H), 7,06-7,09 (m, 3H), 6,81 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,00 (br s, 4H), 2,41 (br s, 2H), 2,19 (s, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,73-1,77 (m, 2H), 1,56-1,59 (m, 2H), 1,36-1,43 (m, 4H), 1,12-1,27 (m, 6H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 547

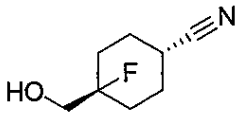
N-({3-cloro-4-[(cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 547A

1-oxaespiro[2,5]octano-6-carbonitrila

Uma solução de 4-oxociclohexanocarbonitrila (1,90 g) em dimetilsulfóxido (8 mL) foi adicionada em gotas a uma solução de t-butóxido de potássio (2,60 g) e iodeto de trimetilsulfoxônio (5,09 g) em dimetilsulfóxido (30 mL) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante a noite, diluída com 20% salmoura e extraída com 3x acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 20% salmoura, secas sobre Na_2SO_4 e concentradas. O produto bruto foi purificado em uma coluna de 40 g usando um sistema flash ISCO Companion eluindo com hexano/acetato de etila (6:4 to 5:5) para dar o produto desejado.

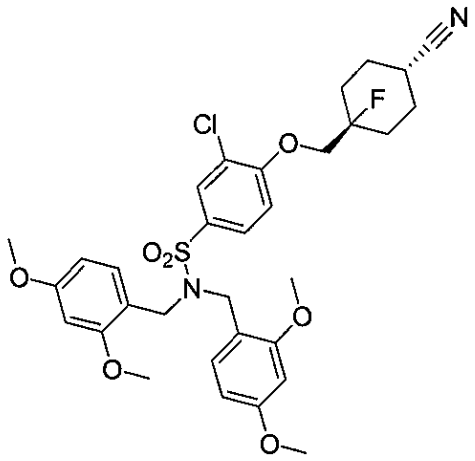


EXEMPLO 547B

cis-4-flúor-4-(hidroximetil)ciclohexanocarbonitrila

Uma solução de fluoridrato de piridina (2,25 g) em diclorometano (8 mL) foi adicionada em gotas a uma solução do EXEMPLO 547A (0,780 g) em diclorometano (8 mL) em

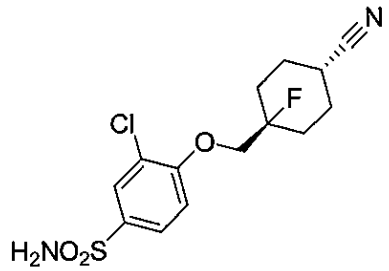
uma garrafa de polietileno a 0 °C. A reação foi lentamente aquecida para temperatura ambiente e agitada por 43 horas. A mistura de reação foi lentamente adicionada Na_2CO_3 aquoso saturado gelado até f=8-9 e extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, concentradas e purificadas em uma coluna de sílica de 80g usando um sistema flash ISCO Companion eluindo com hexano/acetato de etila (65:35 to 55:45) para dar o produto desejado. EXEMPLO 548A foi também isolado a partir desta reação.



EXEMPLO 547C

3-cloro-4-((cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi)-N,N-bis(2,4-dimetóxibenzil)bezenossulfonamida

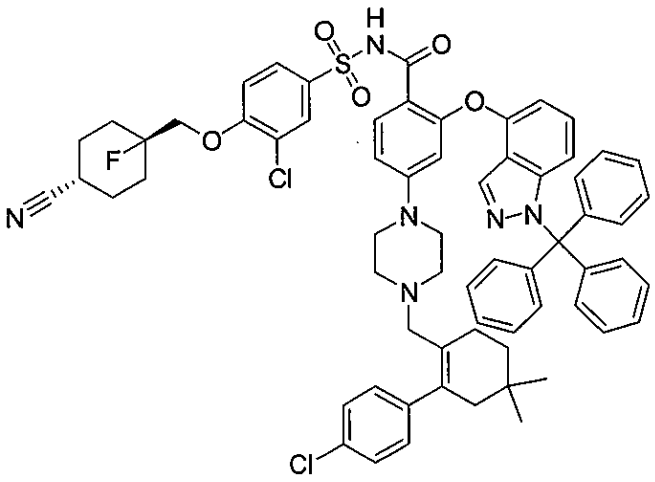
O composto do título foi preparado conforme descrito no EXEMPLO 329B através da substituição do EXEMPLO 329A com EXEMPLO 517C e (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol com EXEMPLO 547B.



EXEMPLO 547D

3-cloro-4-((cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi)bezenossulfonamida

O composto do título foi preparado conforme descrito no EXEMPLO 517E através da substituição do EXEMPLO 517D com EXEMPLO 547C.

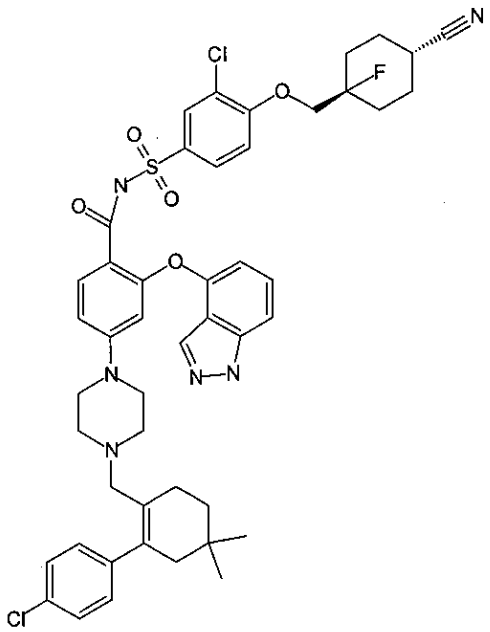


EXEMPLO 547E

N-(3-cloro-4-((cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi)fenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida.

O composto do título foi preparado conforme descrito no EXEMPLO 1G através da substituição do EXEMPLO 1E com EXEMPLO 498C e EXEMPLO 1F com EXEMPLO 547D.

ABS



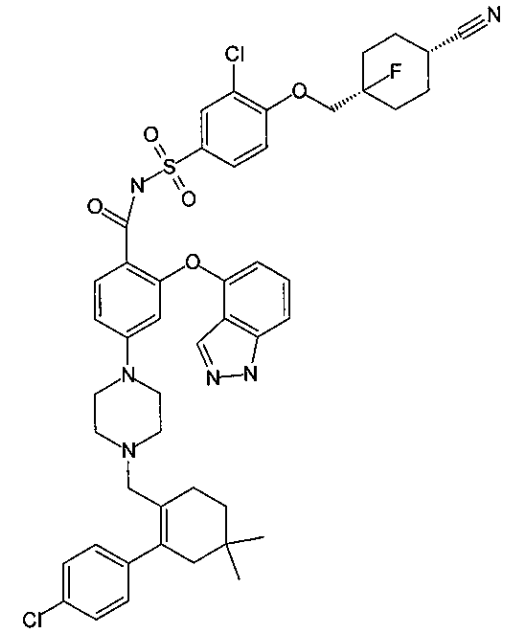
EXEMPLO 547F

2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-(3-cloro-4-((cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi)fenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida.

O composto do título foi preparado conforme descrito no EXEMPLO 497C através da substituição do EXEMPLO 497B com EXEMPLO 547E. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,14 (s, 1H), 11,18-12,10 (bs, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,48-7,63 (m, 2H),

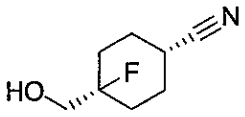
7,28-7,42 (m, 2H), 7,09-7,24 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,14-6,31 (m, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,05-3,26 (m, 4H), 2,69-2,93 (m, 3H), 2,10-2,37 (m, 6H), 1,89-2,11 (m, 7H), 1,50-1,85 (m, 4H), 1,40 (t, 1H), 0,94 (s, 6H).

ABS



EXEMPLO 548

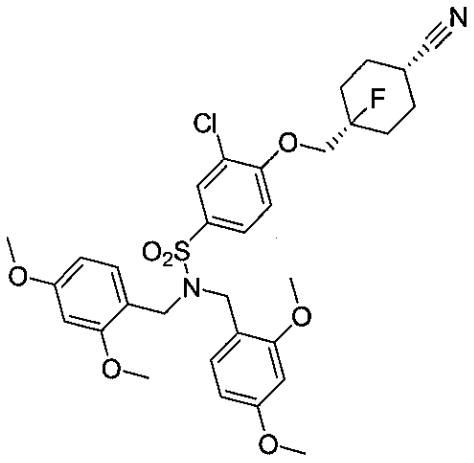
N-({3-cloro-4-[(trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 548A

trans-4-flúor-4-(hidroximetil)ciclohexanocarbonitrila

O composto do título foi preparado e isolado conforme descrito no EXEMPLO 547B.

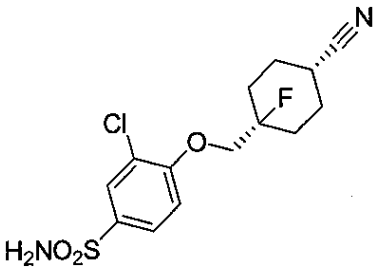


EXEMPLO 548B

3-cloro-4-((trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi)-N,N-bis(2,4-

dimetóxibenzil)bezenossulfonamida

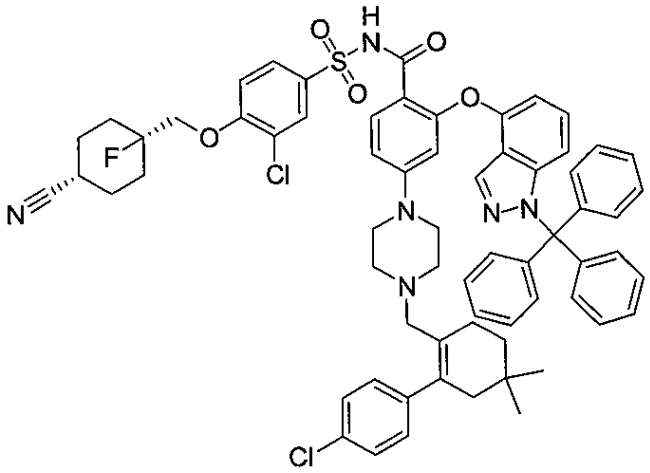
O composto do título foi preparado conforme descrito no EXEMPLO 329B através da substituição do EXEMPLO 329A com EXEMPLO 517C e (tetrahidro-2H-piran-4-il) metanol com EXEMPLO 548A.



EXEMPLO 548C

3-cloro-4-((trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi)bezenossulfonamida

O composto do título foi preparado conforme descrito no EXEMPLO 517E através da substituição do EXEMPLO 517D com EXEMPLO 548B.

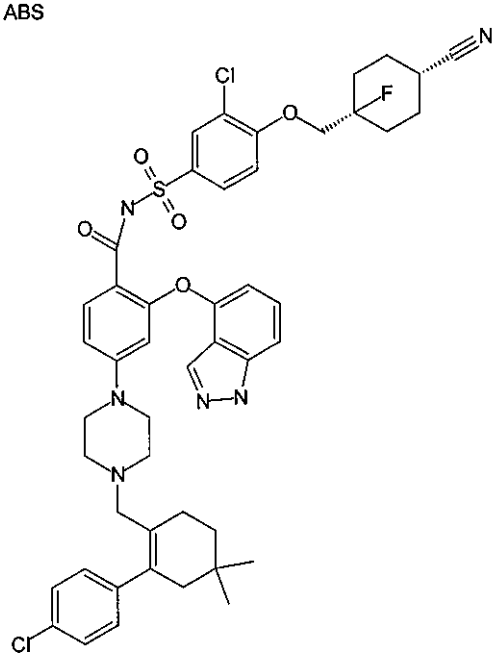


EXEMPLO 548D

N-(3-cloro-4-((trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi)fenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado conforme descrito no EXEMPLO 1G através da substituição do EXEMPLO 1E com EXEMPLO 498C e EXEMPLO 1F com EXEMPLO 548C.

ABS

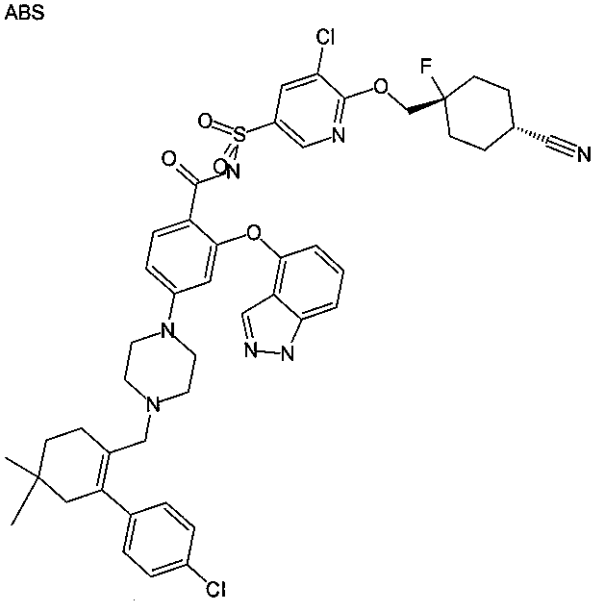


EXEMPLO 548E

N-(3-cloro-4-((trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi)fenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

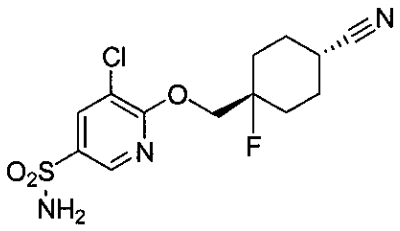
O composto do título foi preparado conforme descrito no EXEMPLO 497C através da substituição do EXEMPLO 497B com EXEMPLO 548D. ^{1}H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) □ 13,15 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,46-7,64 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,11-7,23 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,10-3,25 (m, 5H), 2,81 (s, 2H), 2,09-2,35 (m, 6H), 1,70-2,07 (m, 10H), 1,40 (t, 2H), 0,83-1,02 (m, 6H).

ABS



EXEMPLO 549

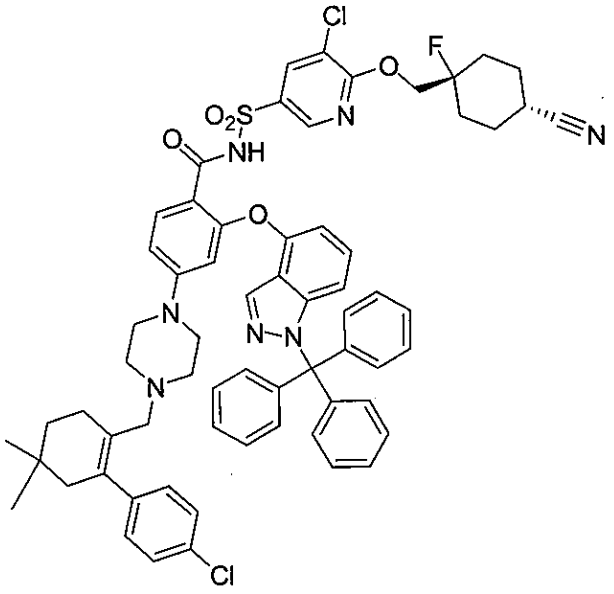
N-({5-cloro-6-[(cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida



EXEMPLO 549A

5-cloro-6-((cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi)piridina-3-sulfonamida

O composto do título foi preparado conforme descrito no EXEMPLO 329B através da substituição do EXEMPLO 329A com EXEMPLO 387A e (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol com EXEMPLO 547B.



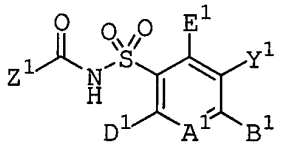
EXEMPLO 549B

N-(5-cloro-6-((cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-ilóxi)benzamida

O composto do título foi preparado conforme descrito no EXEMPLO 1G através da substituição do EXEMPLO 1E com EXEMPLO 498C e EXEMPLO 1F com EXEMPLO 549A.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a fórmula I



(I),

ou um sal farmaceuticamente aceitável, pró-droga ou sal de pró-droga do mesmo ,

A^1 é N ou $C(A^2)$;

um ou dois ou três ou cada um de A^2, B^1, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados; e

Y^1 é H, CN, NO_2, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, R^{17}, OR^{17}, $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17}, NH_2, NHR^{17}, $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ ou $NHSO_2R^{17}$;

ou

B^1 e Y^1, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, são imidazol ou triazol; e

um ou dois ou cada um de A^2, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NHC(O)NHR^1$, $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados;

R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5;

R^{1A} é C_1-C_6-alquila, C_3-C_6-alquenila ou C_3-C_6-alquinila;

R^2 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{2A}; R^{2A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^3 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com bezeno, heteroareno ou R^{3A}; R^{3A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^4 é cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila ou heterocicloalquenila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{4A}; R^{4A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^5 é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^6, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7, OR^7, SR^7, $S(O)R^7$, SO_2R^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2, SO_2NHR^7, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3,

F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^6 é C_2-C_5-espiroalquila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com OH, (O), N_3, CN, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br, I, NH_2, $NH(CH_3)$ ou $N(CH_3)_2$;

R^{6A} e R^{6B} são alquila independentemente selecionado ou, junto com o N ao qual eles são ligados, R^{6C};

R^{6C} é aziridin-1-ila, azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila ou piperidin-1-ila, cada um tendo uma porção CH_2 não-substituída ou substituída com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH;

R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11};

R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{8A};

R^{8A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^9 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{9A}; R^{9A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{10A}; R^{10A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{11} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^{12}, OR^{12}, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{12} é R^{13}, R^{14}, R^{15} ou R^{16};

R^{13} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{13A}; R^{13A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{14} é heteroarila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{14A}; R^{14A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{15} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{15A}; R^{15A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{16} é alquila, alquenila ou alquinila;

R^{17} é R^{18}, R^{19}, R^{20} ou R^{21};

R^{18} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{18A}; R^{18A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{19} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{19A}; R^{19A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{20} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas por-

ções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{20A}; R^{20A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{21} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^{22}, OR^{22}, NHR^{22}, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{22} é R^{23}, R^{24} ou R^{25};

R^{23} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{23A}; R^{23A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{24} é heteroareno que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{24A}; R^{24A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{25} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{25A}; R^{25A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

Z^1 é R^{26} ou R^{27}, cada um dos quais é substituído com R^{28}, R^{29} ou R^{30}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, CH_2R^{37}, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37}, NHR^{37} ou $N(R^{32})R^{37}$;

R^{26} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno ou heteroareno;

R^{27} é heteroareno que é não-fundido ou fundido com areno ou heteroareno;

R^{28} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{28A}; R^{28A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{29} é heteroarila ou R^{29A}; R^{29A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{30} é cicloalquila ou cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{30A}; R^{30A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{31} e R^{31A} são independentemente F, Cl, Br ou alquila ou são tomados em conjunto e são C_2-C_5-espiroalquila;

R^{32} é R^{33}, $C(O)R^{33}$ ou $C(O)OR^{33}$;

R^{33} é R^{34} ou R^{35};

R^{34} é fenila que é não-fundido ou fundido com arila, heteroarila ou R^{34A}; R^{34A} é ci-

cloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{35} é alquila que é não-substituído ou substituído com R^{36};

R^{36} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{36A}; R^{36A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{37} é R^{38}, R^{39} ou R^{40}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, R^{41}, OR^{41}, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41}, $S(O)R^{41}$ ou SO_2R^{41};

R^{38} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{38A}; R^{38A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{39} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{39A}; R^{39A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{40} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_8-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{40A}; R^{40A} cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{41} é R^{42}, R^{43}, R^{44} ou R^{45};

R^{42} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{42A}; R^{42A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{43} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{43A}; R^{43A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{44} é C_3-C_9-cicloalquila ou C_4-C_7-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{44A}; R^{44A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{45} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois substitutos de R^{46}, OR^{46}, NHR^{46}, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{46} é R^{47}, R^{48} ou R^{49};

R^{47} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{47A}; R^{47A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{48} é heteroarila ou R^{48A}; R^{48A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{49} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou subs-

tituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{49A}; R^{49A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

em que as porções representadas por R^{26} e R^{27} são adicionalmente substituídas por um ou dois ou três de R^{50A}, OR^{50A}, SR^{50A}, $S(O)R^{50A}$, SO_2R^{50A} ou NHR^{50A} independentemente selecionados;

R^{50A} é R^{51A}, R^{52A}, R^{53A} ou R^{54A};

R^{51A} é fenila que é não-fundido ou fundido com bezeno, heteroareno ou R^{51AA},

em que R^{51AA} é cicloalcano, cicloalqueno ou heterocicloalcano heterocicloalqueno,

R^{52A} é heteroarila;

R^{53A} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila; cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{53AA};

em que R^{53AA} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{54A} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três de substitutos de R^{55AA}, OR^{55AA}, SR^{55AA}, $S(O)R^{55AA}$, SO_2R^{55AA}, NHR^{55AA}, $N(R^{55AA})_2$, $C(O)R^{55AA}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55AA}$, $NHC(O)R^{55AA}$, $NHSO_2R^{55AA}$, $NHC(O)OR^{55AA}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55AA}, $SO_2N(R^{55AA})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55AA}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{55AA} é alquila, alquenila, alquinila, fenila ou heteroarila, ou R^{56A};

R^{56A} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N;

em que porções representadas por R^2 R^3 R^4, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A} R^9, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{34}, R^{36}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{47}, R^{48}, e R^{49} são independentemente não-substituídas, adicionalmente não-substituídas, substituídas ou adicionalmente substituídas com um ou dois ou três ou quatro ou cinco substitutos de R^{50AA}, R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50}, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2, NHR^{50}, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{50AA} é espirociclila;

R^{50} é R^{51}, R^{52}, R^{53} ou R^{54};

R^{51} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{51B}; R^{51B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{52} é heteroarila;

R^{53} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{53B};

em que R^{53B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

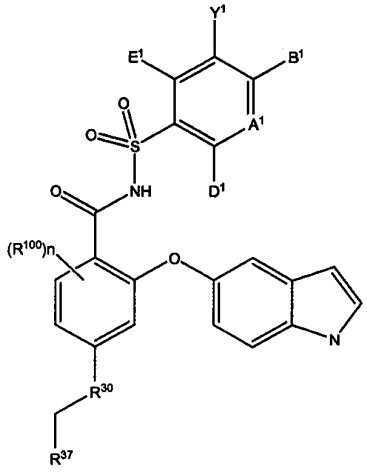
R^{54} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55}, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{55} é alquila, alquenila, alquinila, fenila, heteroarila ou R^{56};

em que alquila, alquenila, alquinila são não-substituídos ou substituídos com OCH_3; e

R^{56} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N.

2. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a fórmula II



(II),

ou um sal farmaceuticamente aceitável, pró-droga ou sal de pró-droga do mesmo , em que

R^{100} é tal como descrito para os substitutos em R^{26};

n é 0, 1, 2, ou 3;

A^1 é N ou $C(A^2)$;

um ou dois ou três ou cada um de A^2, B^1, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados; e

Y^1 é H, CN, NO_2, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, R^{17}, OR^{17}, $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17}, NH_2, NHR^{17}, $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ ou $NHSO_2R^{17}$;

ou

B^1 e Y^1, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, são imidazol ou triazol; e

um ou dois ou cada um de A^2, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NHC(O)NHR^1$, $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados;

R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5;

R^{1A} é C_1-C_6-alquila, C_3-C_6-alquenila ou C_3-C_6-alquinila;

R^2 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{2A}; R^{2A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^3 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com bezeno, heteroareno ou R^{3A}; R^{3A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^4 é cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila ou heterocicloalquenila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{4A}; R^{4A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^5 é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^6, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7, OR^7, SR^7, $S(O)R^7$, SO_2R^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2, SO_2NHR^7, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^6 é C_2-C_5-espiroalquila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com OH, (O), N_3, CN, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br, I, NH_2, $NH(CH_3)$ ou $N(CH_3)_2$;

R^{6A} e R^{6B} são alquila independentemente selecionado ou, junto com o N ao qual eles são ligados, R^{6C};

R^{6C} é aziridin-1-ila, azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila ou piperidin-1-ila, cada um tendo uma porção CH_2 não-substituída ou substituída com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2

ou NH;

R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11};

R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{8A};

R^{8A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^9 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{9A}; R^{9A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{10A}; R^{10A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{11} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^{12}, OR^{12}, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{12} é R^{13}, R^{14}, R^{15} ou R^{16};

R^{13} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{13A}; R^{13A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{14} é heteroarila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{14A}; R^{14A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{15} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{15A}; R^{15A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{16} é alquila, alquenila ou alquinila;

R^{17} é R^{18}, R^{19}, R^{20} ou R^{21};

R^{18} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{18A}; R^{18A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{19} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{19A}; R^{19A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{20} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{20A}; R^{20A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{21} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^{22}, OR^{22}, NHR^{22}, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I inde-

pendentemente selecionados;

R^{22} é R^{23}, R^{24} ou R^{25};

R^{23} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{23A}; R^{23A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{24} é heteroareno que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{24A}; R^{24A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{25} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{25A}; R^{25A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{30} é cicloalquila ou cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{30A}; R^{30A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno; cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, CH_2R^{37}, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37}, NHR^{37} ou $N(R^{32})R^{37}$;

R^{31} e R^{31A} são independentemente F, Cl, Br ou alquila ou são tomados em conjunto e são C_2-C_5-espiroalquila;

R^{32} é R^{33}, $C(O)R^{33}$ ou $C(O)OR^{33}$;

R^{33} é R^{34} ou R^{35};

R^{34} é fenila que é não-fundido ou fundido com arila, heteroarila ou R^{34A}; R^{34A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{35} é alquila que é não-substituído ou substituído com R^{36};

R^{36} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{36A}; R^{36A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{37} é R^{38}, R^{39} ou R^{40}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, R^{41}, OR^{41}, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41}, $S(O)R^{41}$ ou SO_2R^{41};

R^{38} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{38A}; R^{38A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{39} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{39A}; R^{39A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{40} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_8-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com independentemente selecionados O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou

R^{40A}; R^{40A} cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{41} é R^{42}, R^{43}, R^{44} ou R^{45};

R^{42} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{42A}; R^{42A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{43} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{43A}; R^{43A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{44} é C_3-C_9-cicloalquila ou C_4-C_7-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{44A}; R^{44A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{45} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois substitutos de R^{46}, OR^{46}, NHR^{46}, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{46} é R^{47}, R^{48} ou R^{49};

R^{47} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{47A}; R^{47A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{48} é heteroarila ou R^{48A}; R^{48A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{49} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{49A}; R^{49A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

em que porções representadas por R^2 R^3 R^4, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A} R^9, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{34}, R^{36}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{47}, R^{48}, e R^{49} são independentemente não-substituídas, adicionalmente não-substituídas, substituídas ou adicionalmente substituídas com um ou dois ou três ou quatro ou cinco substitutos de R^{50AA}, R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50}, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2, NHR^{50}, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{50AA} é espirociclila;

R^{50} é R^{51}, R^{52}, R^{53} ou R^{54};

R^{51} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{51B}; R^{51B} é

cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{52} é heteroarila;

R^{53} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{53B};

em que R^{53B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

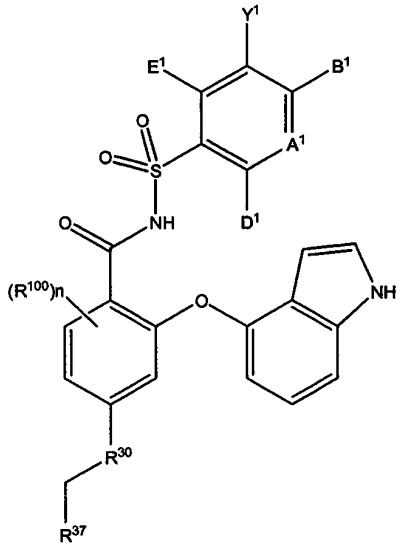
R^{54} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55}, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{55} é alquila, alquenila, alquinila, fenila, heteroarila ou R^{56};

em que alquila, alquenila, alquinila são não-substituídos ou substituídos com OCH_3; e

R^{56} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N.

3. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a fórmula III



(III),

ou um sal farmaceuticamente aceitável, pró-droga ou sal de pró-droga do mesmo ,

em que

R^{100} é tal como descrito para os substitutos em R^{26};

n é 0, 1, 2, ou 3;

A^1 é N ou $C(A^2)$;

um ou dois ou três ou cada um de A^2, B^1, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados; e

Y^1 é H, CN, NO_2, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, R^{17}, OR^{17}, $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17}, NH_2, NHR^{17}, $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ ou $NHSO_2R^{17}$;

ou

B^1 e Y^1, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, são imidazol ou triazol; e

um ou dois ou cada um de A^2, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NHC(O)NHR^1$, $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados;

R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5;

R^{1A} é C_1-C_6-alquila, C_3-C_6-alquenila ou C_3-C_6-alquinila;

R^2 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{2A}; R^{2A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^3 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com bezeno, heteroareno ou R^{3A}; R^{3A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^4 é cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila ou heterocicloalquenila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{4A}; R^{4A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^5 é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^6, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7, OR^7, SR^7, $S(O)R^7$, SO_2R^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2, SO_2NHR^7, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^6 é C_2-C_5-espiroalquila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com OH, (O), N_3, CN, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br, I, NH_2, $NH(CH_3)$ ou $N(CH_3)_2$;

R^{6A} e R^{6B} são alquila independentemente selecionado ou, junto com o N ao qual eles são ligados, R^{6C};

R^{6C} é aziridin-1-ila, azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila ou piperidin-1-ila, cada um tendo uma porção CH_2 não-substituída ou substituída com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2

ou NH;

R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11};

R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{8A};

R^{8A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^9 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{9A}; R^{9A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{10A}; R^{10A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{11} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^{12}, OR^{12}, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{12} é R^{13}, R^{14}, R^{15} ou R^{16};

R^{13} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{13A}; R^{13A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{14} é heteroarila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{14A}; R^{14A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{15} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{15A}; R^{15A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{16} é alquila, alquenila ou alquinila;

R^{17} é R^{18}, R^{19}, R^{20} ou R^{21};

R^{18} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{18A}; R^{18A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{19} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{19A}; R^{19A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{20} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{20A}; R^{20A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{21} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^{22}, OR^{22}, NHR^{22}, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I inde-

pendentemente selecionados;

R^{22} é R^{23}, R^{24} ou R^{25};

R^{23} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{23A}; R^{23A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{24} é heteroareno que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{24A}; R^{24A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{25} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{25A}; R^{25A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{30} é cicloalquila ou cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{30A}; R^{30A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno; cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, CH_2R^{37}, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37}, NHR^{37} ou $N(R^{32})R^{37}$;

R^{31} e R^{31A} são independentemente F, Cl, Br ou alquila ou são tomados em conjunto e são C_2-C_5-espiroalquila;

R^{32} é R^{33}, $C(O)R^{33}$ ou $C(O)OR^{33}$;

R^{33} é R^{34} ou R^{35};

R^{34} é fenila que é não-fundido ou fundido com arila, heteroarila ou R^{34A}; R^{34A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{35} é alquila que é não-substituído ou substituído com R^{36};

R^{36} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{36A}; R^{36A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{37} é R^{38}, R^{39} ou R^{40}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, R^{41}, OR^{41}, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41}, $S(O)R^{41}$ ou SO_2R^{41};

R^{38} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{38A}; R^{38A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{39} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{39A}; R^{39A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{40} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_8-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou

R^{40A}; R^{40A} cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{41} é R^{42}, R^{43}, R^{44} ou R^{45};

R^{42} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{42A}; R^{42A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{43} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{43A}; R^{43A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{44} é C_3-C_9-cicloalquila ou C_4-C_7-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{44A}; R^{44A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{45} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois substitutos de R^{46}, OR^{46}, NHR^{46}, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{46} é R^{47}, R^{48} ou R^{49};

R^{47} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{47A}; R^{47A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{48} é heteroarila ou R^{48A}; R^{48A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{49} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{49A}; R^{49A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

em que porções representadas por R^2 R^3 R^4, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A} R^9, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{34}, R^{36}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{47}, R^{48}, e R^{49} são independentemente não-substituídas, adicionalmente não-substituídas, substituídas ou adicionalmente substituídas com um ou dois ou três ou quatro ou cinco substitutos de R^{50AA}, R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50}, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2, NHR^{50}, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{50AA} é espirociclila;

R^{50} é R^{51}, R^{52}, R^{53} ou R^{54};

R^{51} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{51B}; R^{51B} é

cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{52} é heteroarila;

R^{53} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{53B};

em que R^{53B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

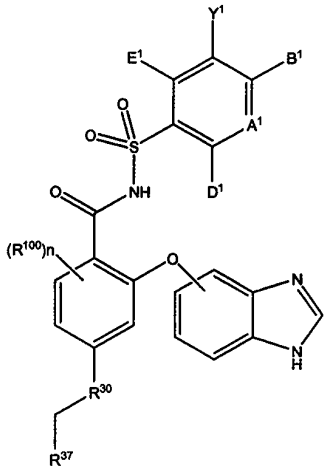
R^{54} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55}, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{55} é alquila, alquenila, alquinila, fenila, heteroarila ou R^{56};

em que alquila, alquenila, alquinila são não-substituídos ou substituídos com OCH_3; e

R^{56} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N.

4.Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a fórmula IV



(IV),

ou um sal farmaceuticamente aceitável, pró-droga ou sal de pró-droga do mesmo ,

em que

R^{100} é tal como descrito para os substitutos em R^{26};

n é 0, 1, 2, ou 3;

A^1 é N ou $C(A^2)$;

um ou dois ou três ou cada um de A^2, B^1, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados; e

Y^1 é H, CN, NO_2, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, R^{17}, OR^{17}, $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17}, NH_2, NHR^{17}, $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ ou $NHSO_2R^{17}$;

or

B^1 e Y^1, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, são imidazol ou triazol; e

um ou dois ou cada um de A^2, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NHC(O)NHR^1$, $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados;

R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5;

R^{1A} é C_1-C_6-alquila, C_3-C_6-alquenila ou C_3-C_6-alquinila;

R^2 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{2A}; R^{2A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^3 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com bezeno, heteroareno ou R^{3A}; R^{3A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^4 é cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila ou heterocicloalquenila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{4A}; R^{4A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^5 é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^6, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7, OR^7, SR^7, $S(O)R^7$, SO_2R^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2, SO_2NHR^7, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^6 é C_2-C_5-espiroalquila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com OH, (O), N_3, CN, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br, I, NH_2, $NH(CH_3)$ ou $N(CH_3)_2$;

R^{6A} e R^{6B} são alquila independentemente selecionado ou, junto com o N ao qual eles são ligados, R^{6C};

R^{6C} é aziridin-1-ila, azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila ou piperidin-1-ila, cada um tendo uma porção CH_2 não-substituída ou substituída com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH;

R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11};

R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{8A};

R^{8A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^9 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{9A}; R^{9A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{10A}; R^{10A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{11} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^{12}, OR^{12}, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{12} é R^{13}, R^{14}, R^{15} ou R^{16};

R^{13} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{13A}; R^{13A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{14} é heteroarila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{14A}; R^{14A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{15} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{15A}; R^{15A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{16} é alquila, alquenila ou alquinila;

R^{17} é R^{18}, R^{19}, R^{20} ou R^{21};

R^{18} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{18A}; R^{18A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{19} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{19A}; R^{19A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{20} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{20A}; R^{20A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{21} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^{22}, OR^{22}, NHR^{22}, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{22} é R^{23}, R^{24} ou R^{25};

R^{23} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{23A}; R^{23A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{24} é heteroareno que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{24A}; R^{24A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{25} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{25A}; R^{25A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{30} é cicloalquila ou cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{30A}; R^{30A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno; cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, CH_2R^{37}, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37}, NHR^{37} ou $N(R^{32})R^{37}$;

R^{31} e R^{31A} são independentemente F, Cl, Br ou alquila ou são tomados em conjunto e são C_2-C_5-espiroalquila;

R^{32} é R^{33}, $C(O)R^{33}$ ou $C(O)OR^{33}$;

R^{33} é R^{34} ou R^{35};

R^{34} é fenila que é não-fundido ou fundido com arila, heteroarila ou R^{34A}; R^{34A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{35} é alquila que é não-substituído ou substituído com R^{36};

R^{36} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{36A}; R^{36A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{37} é R^{38}, R^{39} ou R^{40}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, R^{41}, OR^{41}, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41}, $S(O)R^{41}$ ou SO_2R^{41};

R^{38} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{38A}; R^{38A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{39} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{39A}; R^{39A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{40} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_8-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{40A}; R^{40A} cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{41} é R^{42}, R^{43}, R^{44} ou R^{45};

R^{42} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{42A}; R^{42A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{43} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{43A}; R^{43A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{44} é C_3-C_9-cicloalquila ou C_4-C_7-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{44A}; R^{44A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{45} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois substitutos de R^{46}, OR^{46}, NHR^{46}, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{46} é R^{47}, R^{48} ou R^{49};

R^{47} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{47A}; R^{47A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{48} é heteroarila ou R^{48A}; R^{48A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{49} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{49A}; R^{49A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

em que porções representadas por R^2 R^3 R^4, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A} R^9, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{34}, R^{36}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{47}, R^{48}, e R^{49} são independentemente não-substituídas, adicionalmente não-substituídas, substituídas ou adicionalmente substituídas com um ou dois ou três ou quatro ou cinco substitutos de R^{50AA}, R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50}, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2, NHR^{50}, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{50AA} é espirociclila;

R^{50} é R^{51}, R^{52}, R^{53} ou R^{54};

R^{51} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{51B}; R^{51B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{52} é heteroarila;

R^{53} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{53B};

em que R^{53B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

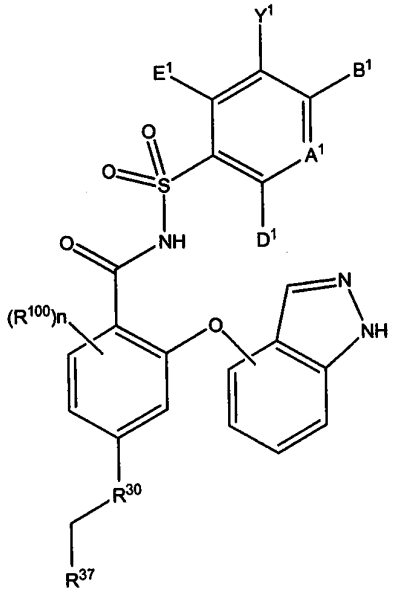
R^{54} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55}, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{55} é alquila, alquenila, alquinila, fenila, heteroarila ou R^{56};

em que alquila, alquenila, alquinila são não-substituídos ou substituídos com OCH_3; e

R^{56} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N.

5. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a fórmula V



(V),

ou um sal farmaceuticamente aceitável, pró-droga ou sal de pró-droga do mesmo , em que

R^{100} é tal como descrito para os substitutos em R^{26};

n é 0, 1, 2, ou 3;

A^1 é N ou $C(A^2)$;

um ou dois ou três ou cada um de A^2, B^1, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados; e

Y^1 é H, CN, NO_2, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, R^{17}, OR^{17}, $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17}, NH_2, NHR^{17}, $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ ou $NHSO_2R^{17}$;

ou

B^1 e Y^1, junto com os átomos aos quais eles estão ligados, são imidazol ou triazol; e

um ou dois ou cada um de A^2, D^1 e E^1 são R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NHC(O)NHR^1$, $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ ou $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ independentemente selecionados, e os restantes são H, F, Cl, Br, I, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ ou $C(O)OR^{1A}$ independentemente selecionados;

R^1 é R^2, R^3, R^4 ou R^5;

R^{1A} é C_1-C_6-alquila, C_3-C_6-alquenila ou C_3-C_6-alquinila;

R^2 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{2A}; R^{2A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^3 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com bezeno, heteroareno ou R^{3A}; R^{3A} é cicloalcano ou heterocicloalcano;

R^4 é cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila ou heterocicloalquenila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{4A}; R^{4A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^5 é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^6, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7, OR^7, SR^7, $S(O)R^7$, SO_2R^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2, SO_2NHR^7, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^6 é C_2-C_5-espiroalquila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com OH, (O), N_3, CN, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br, I, NH_2, $NH(CH_3)$ ou $N(CH_3)_2$;

R^{6A} e R^{6B} são alquila independentemente selecionado ou, junto com o N ao qual eles são ligados, R^{6C};

R^{6C} é aziridin-1-ila, azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila ou piperidin-1-ila, cada um tendo uma porção CH_2 não-substituída ou substituída com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2

ou NH;

R^7 é R^8, R^9, R^{10} ou R^{11};

R^8 é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{8A};

R^{8A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^9 é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{9A}; R^{9A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{10} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{10A}; R^{10A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{11} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^{12}, OR^{12}, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{12} é R^{13}, R^{14}, R^{15} ou R^{16};

R^{13} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{13A}; R^{13A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{14} é heteroarila, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{14A}; R^{14A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{15} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno, cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{15A}; R^{15A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{16} é alquila, alquenila ou alquinila;

R^{17} é R^{18}, R^{19}, R^{20} ou R^{21};

R^{18} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{18A}; R^{18A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{19} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{19A}; R^{19A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{20} é C_3-C_{10}-cicloalquila ou C_4-C_{10}-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{20A}; R^{20A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{21} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^{22}, OR^{22}, NHR^{22}, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I inde-

pendentemente selecionados;

R^{22} é R^{23}, R^{24} ou R^{25};

R^{23} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{23A}; R^{23A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{24} é heteroareno que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{24A}; R^{24A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{25} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{25A}; R^{25A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{30} é cicloalquila ou cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{30A}; R^{30A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno; cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, CH_2R^{37}, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37}, NHR^{37} ou $N(R^{32})R^{37}$;

R^{31} e R^{31A} são independentemente F, Cl, Br ou alquila ou são tomados em conjunto e são C_2-C_5-espiroalquila;

R^{32} é R^{33}, $C(O)R^{33}$ ou $C(O)OR^{33}$;

R^{33} é R^{34} ou R^{35};

R^{34} é fenila que é não-fundido ou fundido com arila, heteroarila ou R^{34A}; R^{34A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{35} é alquila que é não-substituído ou substituído com R^{36};

R^{36} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{36A}; R^{36A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{37} é R^{38}, R^{39} ou R^{40}, cada um dos quais é substituído com F, Cl, Br, I, R^{41}, OR^{41}, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41}, $S(O)R^{41}$ ou SO_2R^{41};

R^{38} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{38A}; R^{38A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{39} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{39A}; R^{39A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{40} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_8-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou

R^{40A}; R^{40A} cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{41} é R^{42}, R^{43}, R^{44} ou R^{45};

R^{42} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{42A}; R^{42A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{43} é heteroarila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{43A}; R^{43A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{44} é C_3-C_9-cicloalquila ou C_4-C_7-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{44A}; R^{44A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{45} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois substitutos de R^{46}, OR^{46}, NHR^{46}, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{46} é R^{47}, R^{48} ou R^{49};

R^{47} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{47A}; R^{47A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{48} é heteroarila ou R^{48A}; R^{48A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{49} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{49A}; R^{49A} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

em que porções representadas por R^2 R^3 R^4, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A} R^9, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{34}, R^{36}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{47}, R^{48}, e R^{49} são independentemente não-substituídas, adicionalmente não-substituídas, substituídas ou adicionalmente substituídas com um ou dois ou três ou quatro ou cinco substitutos de R^{50AA}, R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50}, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2, NHR^{50}, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{50AA} é espirociclila;

R^{50} é R^{51}, R^{52}, R^{53} ou R^{54};

R^{51} é fenila que é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{51B}; R^{51B} é

cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{52} é heteroarila;

R^{53} é C_3-C_6-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N, e cada um dos quais é não-fundido ou fundido com areno, heteroareno ou R^{53B};

em que R^{53B} é cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano ou heterocicloalqueno;

R^{54} é alquila, alquenila ou alquinila, cada um dos quais é não-substituído ou substituído com um ou dois ou três substitutos de R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55}, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br ou I independentemente selecionados;

R^{55} é alquila, alquenila, alquinila, fenila, heteroarila ou R^{56};

em que alquila, alquenila, alquinila são não-substituídos ou substituídos com OCH_3; e

R^{56} é C_3-C_8-cicloalquila ou C_4-C_6-cicloalquenila, cada um tendo uma ou duas porções CH_2 não-substituídas ou substituídas com O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 ou NH independentemente selecionados e uma ou duas porções CH não-substituídas ou substituídas com N.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

A^1 é $C(A^2)$; e

A^2 é H.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que

A^1 é $C(A^2)$ ou N;

A^2 é H; e

B^1 é NHR^1.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

A^1 é $C(A^2)$ ou N;

A^2 é H;

B^1 é NHR^1; e

D^1 é H.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

A^1 é $C(A^2)$ ou N;

A^2 é H;

B^1 é NHR^1;

D^1 é H; e

E^1 é H.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

A^1 é $C(A^2)$ ou N;

A^2 é H;

B^1 é NHR^1;

D^1 é H;

E^1 é H; e

Y^1 é NO_2.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é selecionado de:

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

2-(benzilóxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(2-feniletóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(feniltio)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(feniltio)-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(feniltio)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(fenilsulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(fenilsulfinil)benzamida;

2-benzil-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

2-benzil-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((tetrahidro-2H-

piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

2-benzil-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(2-feniletil)benzamida;

2-(benzilamino)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

2-anilino-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

2-anilino-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metóxi-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-5-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-5-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-pirrolidin-1-iletil)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-ciclopentilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)-3-isobutilpiperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(2,4-dioxo-3-azabiciclo(3.2.0)hept-3-il)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3,3-dimetil-2-oxoazetidin-1-il)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((2-(2-piperidin-1-iletóxi)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-((((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)carbonil)-4-metoxifenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1-naftilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-naftilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(2-naftilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-naftilóxi)-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(quinolin-7-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(quinolin-6-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(isoquinolin-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(isoquinolin-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(quinolin-6-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-6-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(isoquinolin-7-ilóxi)-N-((4-((3-

morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(isoquinolin-7-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-metoxifenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-metilfenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

N-((3-((cloro(difluoro)metil)sulfonil)-4-((3-(dimetilamino)propil)amino)fenil)sulfonil)-4-

(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

2-(1H-indol-4-ilóxi)-4-(4-((2-(4-metoxifenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometóxi)fenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)fenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

N-((3-((cloro(difluoro)metil)sulfonil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(fenoximetil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(piridin-3-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(piridin-3-ilóxi)-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(piridin-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(piridin-3-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(piridin-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-ciano-4-((3-(dimetilamino)propil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(isopropil(metil)amino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3-(dimetilamino)propóxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3-(dimetilamino)propóxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-

ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3-(dimetilamino)propóxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((4-(dimetilamino)-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-1,1'-bifenil-2-carboxamida;

5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-1,1'-bifenil-2-carboxamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(3-piperidin-1-ilpropóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)propóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(3-piperidin-1-ilpropóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)propóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(diisopropilamino)etóxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-

nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-diidro-1H-indol-5-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-(dimetilamino)butil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-tien-2-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tien-2-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenóxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(2-naftilóxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-(piridin-2-ilóxi)etil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-piridin-4-iletil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-ciano-4-((3-(dimetilamino)propil)amino)fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-ilóxi)-*N*-((3-nitro-4-((1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-ilóxi)-*N*-((4-((4-metilpiperazin-1-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-(1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-4-ilóxi)-*N*-((3-nitro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

N-((4-(((4-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-hidróxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-3-fluoro-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-3-fluoro-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-hidróxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

N-[(4-{[(3S,4R)-1-benzil-3-hidroxipiperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

N-[(4-{[(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-[4-({4'-cloro-3-[3-(dimetilamino)propil]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-{4-[(4'-cloro-4-morfolin-4-il-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etóxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(dietilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(dimetilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(dietilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etóxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(dimetilamino)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

N-({4-[(2-aminociclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-[4-({4'-cloro-4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[2-(4-hidróxi-1-metilpiperidin-4-il)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[4'-cloro-4-(2-hidroxietóxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-

(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[4'-cloro-4-(2-hidroxietóxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2,3-diidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(1-morfolin-4-ilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-

(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-[(4-{[(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-hidroxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-hidróxi-1-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-({1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidin-4-il}amino)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[4-(metilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{[4-(metilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-morfolin-4-ilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-[(4-{[(1-aminociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[(1R)-1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[(1S)-1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{[4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metoxiciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(1,1-

dioxidotiomorfolin-4-il)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxopiperidin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(2-piridin-4-iletil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-morfolin-4-il-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-pirrolidin-1-ilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-[4-({4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etóxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(3-metiloxetan-3-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1,3-tiazol-5-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[2-(trifluorometóxi)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{[2-(2-metoxietóxi)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{[3-(metilsulfonil)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[2-(2-metoxietóxi)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[2-(trifluorometóxi)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2,2-difluoroetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-diidropiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-hidroxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-hidroxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[3-(metilsulfonil)propóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(3-metoxipropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(3-metoxipropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-cianoetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-

cianoetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(3R)-4-hidróxi-1-adamantil]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[Cis-4-hidróxi-1-adamantil]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-({5-bromo-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-(metilamino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

N-{[5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(2-metoxietil)amino]carbonil}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

N-({4-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

N-({4-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

4-{4-[(5-tert-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[(5-tert-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-{[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

N-({5-bromo-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)óxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxipropil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-({[4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzoil]amino}sulfonil)-2-nitrofenil]amino}metil)piperidina-1-carboxilato de benzi-

la;

N-{[3-(aminocarbonil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[(5-tert-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

N-{[5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{[6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3,3-dimetilbutil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-metoxifenil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

N-[(4-{[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-

ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-hidroxifenil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

N-{[4-({2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(3-nitro-4-{[(1S)-1-feniletil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

N-({2-cloro-5-fluoro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[2-(2-metoxietóxi)etil]tio}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-[(4-{[2-(2-metoxietóxi)etil]tio}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-{[4-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)-N-{[4-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)óxi]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)óxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-etinil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-hidróxi-4-metoxifenil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(2,3-diidro-1H-indol-4-ilóxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(piridin-3-ilamino)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)-2-(piridin-3-ilamino)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)-2-(piridin-3-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-

fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

Trans-N-({5-cloro-6-[(4-metoxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{[1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetrahidrofuran-3-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

Trans-N-({5-cloro-6-[(4-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]óxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-

il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(cianometil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metoxietóxi)etil]pirrolidin-3-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(cianometil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(4-oxetan-3-ilmorfolin-2-il)metil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

N-{[5-cloro-6-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}óxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-

il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

N-{[5-cloro-6-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}metóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-[(4-{[(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-

il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[({(2R)-4-[2-(2-metoxietóxi)etil]morfolin-2-il}metil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

N-[(4-{[(4-acetilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(metilsulfonil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-({4-fluoro-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}metóxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(2-tetrahidrofuran-2-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-cianociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-ciano-6-(2-tetrahidro-2*H*-piran-4-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-ilóxi)-N-[(4-{[(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenóxi-4-(4-{(3-

fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida;

N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenóxi-4-(4-{(3-fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida;

N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenóxi-4-(4-{(3-fenilpropil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida;

N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenóxi-4-(4-{(3-fenilpropil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida;

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]amino}benzil)piperazin-1-il]-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il]amino}benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-{4-[2-(3-azabiciclo[3.2.2]non-3-il)benzil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-{4-[2-(3-azabiciclo[3.2.2]non-3-il)benzil]piperazin-1-il}-2-fenóxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[2-(3-azabiciclo[3.2.2]non-3-il)benzil]piperazin-1-il}-2-fenóxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-{4-[2-(3-azabiciclo[3.2.2]non-3-il)benzil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il]benzil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]tien-2-il}benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]tien-2-il}benzilideno)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

4-[4-(3-{5-[(1R,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]tien-2-il}benzil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida;

N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({6-[(trans-4-carbamoilciclohexil)metóxi]-5-cloropiridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-cianociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[2-(1H-imidazol-1-il)etóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-fluoro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-{[5-cloro-6-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(2,2-difluorociclopropil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-cianociclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-(trifluorometil)fenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]fenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-{[3-cloro-4-(1,4-dioxan-2-ilmetóxi)fenil]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}morfolina-4-carboxilato de metila;

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}-N-etil-N-metilmorfolina-4-carboxamida;

2-{[(4-{[2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}-N-etil-N-metilmorfolina-4-carboxamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(cis-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

5-cloro-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

5-cloro-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-1-fluoro-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

N-[(3-cloro-4-{[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-

clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-hidróxi-5-metilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-[(5-cloro-6-{[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

N-[(5-cloro-6-{[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(trans-

4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-ciano-4-{[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}fenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-(2-oxaespiro[3.5]non-7-ilmetóxi)fenil]sulfonil}benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetóxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-{[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-{[3-nitro-4-({[(2S)-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil}amino)fenil]sulfonil}benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-({[(2S)-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil}amino)fenil]sulfonil}benzamida;

N-[(5-cloro-6-{[trans-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]fenil}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)-N-({5-nitro-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)benzamida;

2-(1H-benzotriazol-4-ilóxi)-N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;

N-({3-cloro-4-[(cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({3-cloro-4-[(trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-

clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-diidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-metóxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-cloro-6-{[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]metóxi}piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-{[(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(trans-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metóxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzamida;

2-(1H-benzimidazol-4-ilóxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-hidróxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilóxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)-4-cianopiperidina-1-carboxamida; e sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas, sais de pró-drogas e metabólitos dos mesmos.

12. Uso da composição compreendendo um excipiente e uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto conforme definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na fabricação de um medicamento no tratamento de câncer de bexiga, câncer cerebral, câncer de mama, câncer de medula óssea, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, câncer colorretal, câncer de esôfago, câncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de origem em células T ou células B, melanoma, leucemia mieloide, mieloma, câncer oral, câncer de ovário, câncer de pulmão de células não-pequenas, leucemia linfocítica crônica, mieloma, câncer de próstata, câncer de pulmão de células pequenas ou câncer de baço, a referida composição.

13. Uso do composto conforme definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na fabricação de um medicamento no tratamento de câncer de bexiga, câncer cerebral, câncer de mama, câncer de medula óssea, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, câncer colorretal, câncer de esôfago, câncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de origem em células T ou células B, melanoma, leucemia mieloide, mieloma, câncer oral, câncer de ovário, câncer de pulmão de células não-pequenas, leucemia linfocítica crônica, mieloma, câncer de próstata, câncer de pulmão de células pequenas ou câncer de baço.

14. Uso do composto conforme definido na reivindicação 1 e de um agente terapêutico adicional ou mais de um agente terapêutico adicional, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na fabricação de um medicamento no tratamento de câncer de bexiga, câncer cerebral, câncer de mama, câncer de medula óssea, câncer cervical, leucemia linfocítica crônica, câncer colorretal, câncer de esôfago, câncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides de origem em células T ou células B, melanoma, leucemia mieloide, mieloma, câncer oral, câncer de ovário, câncer de pulmão de células não-pequenas, leucemia linfocítica crônica, mieloma, câncer de próstata, câncer de pulmão de células pequenas ou câncer de baço em um paciente.

RESUMO

"DERIVADOS DE SULFONAMIDA COMO AGENTES INDUTORES DE APOPTOSE BCL-2-SELETIVOS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER E DOENÇAS IMUNES"

São divulgados compostos (I) que inibem a atividade de proteínas Bcl-xl ou Bcl-2 anti-apoptóticas, composições contendo os compostos e métodos de tratamento de doenças durante as quais é expressa proteína Bcl-2 anti-apoptótica.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas de que trata a Resolução INPI 228 de 11/11/2009:

Código de Controle

Campo 1



3E1FDD6155914F06

Campo 2



5F88FE53259839FA

Outras Informações:

- Nome do Arquivo: 130841-6 Sequence_Listing.txt
- Data de Geração do Código: 31-07-2012
- Hora de Geração do Código: 15:06:19
- Código de Controle:
  - Campo 1: 3E1FDD6155914F06
  - Campo 2: 5F88FE53259839FA