



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 211/96 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 235/26 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

C07D 249/18 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012127760/04, 01.06.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.06.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.12.2009 US 12/631,404

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2014 Бюл. № 2

(45) Опубликовано: 27.02.2015 Бюл. № 6

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 2007/072860 A1, 29.03.2007. WO 2008/030836 A2, 13.03.2008. US 2005/159427 A1, 21.07.2005. US 2007/015787 A1, 18.01.2007. CHEOL-MIN PARK et al.: "Discovery of an orally bioavailable small molecule inhibitor of prosurvival B-cell lymphoma 2 proteins", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2008, vol.51, no.21, p.6902-6915. BRUNCKO M. et al.: "Studies (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 04.07.2012

(86) Заявка РСТ:
US 2010/036919 (01.06.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/068561 (09.06.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр. 3, ООО "Юридическая фирма "Городиский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

БРАНКО Милан (US),
ДИН Хун (US),
ДОУЭРТИ Джордж А. (US),
ЭЛМОР Стивен В. (US),
ХАСВОЛЬД Лиза (US),
ХЕКСАМЕР Лаура (US),
КАНЗЕР Аарон (US),
МАНТЕЙ Роберт А. (US),
МАККЛЕЛЛАН Уильям Дж. (US),
ПАРК Чанг Х. (US),
ПАРК Чэол-Мин (US),
ПЕТРОС Эндрю М. (US),
СУН Сяохун (US),
САУЭРС Эндрю Дж. (US),
САЛЛИВАН Джерард М. (US),
ТАО Чжи-Фу (US),
ВАН Гари Т. (US),
ВАН Лэ (US),
ВАН Силу (US),
УЭНДТ Майкл Д. (US),
ХАНСЕН Тодд М. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ЭББВИ ИНК. (US)

(54) BCL-2-СЕЛЕКТИВНЫЕ АПОПТОЗ-ИНДУЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА И ИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к конкретным соединениям или к их терапевтически приемлемой соли, приведенным в формуле изобретения и представляющим производные

сульфонилбензамида. Также изобретение относится к фармацевтической композиции, ингибирующей активность анти-апоптотических белков семейства Bcl-2, включающей эксципиент

и эффективное количество конкретного производного сульфонилбензамида. Технический результат - производные сульфонилбензамида,

которые ингибируют активность анти-апоптотических Bcl-2 белков. 2 н.п. ф-лы, 3 табл., 558 пр.

(51) МПК (продолжение)

(56) (продолжение):

leading to potent, dual inhibitors of Bcl-2 and Bcl-xL", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2007, vol.50, no.4, p.641-662. EA 005810 B1, 30.06.2005. EA 009291 B1, 28.12.2007

RU 2 5 4 2 9 9 4 C 2

RU 2 5 4 2 9 9 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 542 994** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 211/96 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 235/26 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

C07D 249/18 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2012127760/04, 01.06.2010

(24) Effective date for property rights:
01.06.2010

Priority:

(30) Convention priority:
04.12.2009 US 12/631,404

(43) Application published: 20.01.2014 Bull. № 2

(45) Date of publication: 27.02.2015 Bull. № 6

(85) Commencement of national phase: 04.07.2012

(86) PCT application:
US 2010/036919 (01.06.2010)

(87) PCT publication:
WO 2011/068561 (09.06.2011)

Mail address:
129090, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25, str. 3,
OOO "Juridicheskaja firma "Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

BRANKO Milan (US),
DIN Khun (US),
DOUEhRTI Dzhordzh A. (US),
EhLMOR Stiven V. (US),
KhASVOL'D Liza (US),
KhEKSAMER Laura (US),
KANZER Aaron (US),
MANTEJ Robert A. (US),
MAKKLELLAN Uill'jam Dzh. (US),
PARK Chang Kh. (US),
PARK Chehol-Min (US),
PETROS Ehndrju M. (US),
SUN Sjaokhun (US),
SAUEhRS Ehndrju Dzh. (US),
SALLIVAN Dzherard M. (US),
TAO Chzhi-Fu (US),
VAN Gari T. (US),
VAN Leh (US),
VAN Silu (US),
UEhNDT Majkl D. (US),
KhANSEN Todd M. (US)

(73) Proprietor(s):

EhBBVI INK. (US)

(54) BCL-2-SELECTIVE APOPTOSIS-INDUCING AGENTS FOR TREATING CANER AND IMMUNE DISEASES

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention refers to specific compounds or to their therapeutically acceptable salt presented in the patent claim and representing sulphonyl benzamide derivatives. The invention also refers to a pharmaceutical composition inhibiting the activity of

anti-apoptotic proteins of the family Bcl-2, containing an excipient and an effective amount of a specific sulphonyl benzamide derivative.

EFFECT: sulphonyl benzamide derivatives inhibiting the activity of anti-apoptotic Bcl-2 proteins.
2 cl, 3 tbl, 558 ex

(51) Int. Cl.

Эта заявка является частичным продолжением патентной заявки США, серийный № 12/631404, поданной 4 декабря 2009 года, которая заявляет приоритет к временной патентной заявке США, серийный № 61/120275, поданной 5 декабря 2008 года, и временной патентной заявке США, серийный № 61/181180, поданной 26 мая 2009 года, которые все включены посредством ссылки во всей их полноте.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые селективно ингибируют активность анти-апоптотических белков семейства Bcl-2, к композициям, содержащим такие соединения, и к способам лечения заболеваний, в процессе которых экспрессируются анти-апоптотические белки Bcl-2.

Предпосылки изобретения

Анти-апоптотические белки семейства Bcl-2 связаны с рядом заболеваний, и осуществляются исследования таких белков в качестве потенциальных мишеней для терапевтических средств. Эти мишени для терапевтического вмешательства включают, например, Bcl-2 семейство белков Bcl-2, Bcl-X_L и Bcl-w. Недавно появилось сообщение об ингибиторах Bcl-2 семейства белков в совместной заявке PCT/US/2004/36770, опубликованной как WO 2005/049593, и в PCT/US/2004/367911, опубликованной как WO 2005/049594. Хотя эти документы раскрывают ингибиторы, обладающие высоким уровнем связывания с белком-мишенью, средство связывания соединения является лишь одним из многих параметров, подлежащих рассмотрению. Одной целью является получение соединений, которые преимущественно связываются с одним белком, то есть являются селективными в отношении этого белка по сравнению с другим белком. Для проявления такой селективности, хорошо известно, что соединение не только должно обладать высоким средством связывания с конкретным белком, но также более низким средством связывания в отношении другого члена.

Типичным показателем средства связывания ингибитора анти-апоптотического белка является равновесие между процессами связывания и диссоциации между белком и ингибитором (K_i). Константа ингибирования (K_i) представляет собой константу диссоциации комплекса фермент-ингибитор или комплекса белок/малая молекула, где малая молекула ингибирует связывание одного белка с другим белком. Таким образом, высокое значение K_i указывает на низкое средство связывания, и низкое значение K_i указывает на высокое средство связывания.

Типичным показателем клеточной активности ингибитора анти-апоптотического белка является концентрация, вызывающая 50% клеточный эффект (EC₅₀).

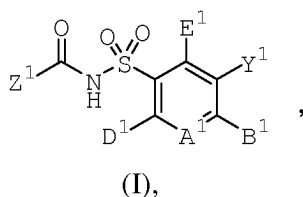
Соответственно, авторами настоящего изобретения было обнаружено, что хотя соединения, раскрытые в предшествующем уровне техники, можно применять для лечения различных раковых заболеваний и иммунных заболеваний, они не являются селективными в отношении анти-апоптотических Bcl-2 белков в сравнении с анти-апоптотическими Bcl-X_L белками и, таким образом, приводят к большей вероятности возникновения побочных эффектов, характеризующихся ингибированием анти-апоптотических Bcl-X_L белков, таких как тромбоцитопения.

Настоящее изобретение поэтому включает ряд соединений, которые демонстрируют неожиданные свойства относительно их селективности связывания с анти-апоптотическим Bcl-2 белком, и ингибированием его активности, по сравнению с анти-апоптотическим Bcl-X_L белком, которая существенно выше, чем у соединений, раскрытых в PCT/US/2004/36770 и PCT/US/2004/367911.

Краткое описание изобретения

Один вариант воплощения настоящего изобретения поэтому относится к соединениям или их терапевтически приемлемым солям, пролекарствам или солям пролекарств, которые являются полезными в качестве селективных ингибиторов одного или более

5 формулу (I):



где

A¹ представляет собой N или C(A²);

один или два или три или каждый из A², B¹, D¹ и E¹ независимо выбран из R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NHSO₂NHR¹ или N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, а остальные независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ или C(O)OR^{1A}; и

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

или

B¹ и Y¹ вместе с атомами, с которыми они связаны, представляют собой имидазол или триазол; и

один или два или каждый из A², D¹ и E¹ независимо выбран из R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NHC(O)OR¹, NHC(O)NHR¹, N(CH₃)C(O)N(CH₃)R¹, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NHSO₂NHR¹ или N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, а остальные независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ или C(O)OR^{1A};

R¹ представляет собой R², R³, R⁴ или R⁵;

R^{1A} представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-алкенил или C₃-C₆-алкинил;

R² представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{2A}; R^{2A} представляет собой циклоалкан или гетероциклоалкан;

R³ представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с бензолом, гетероареном или R^{3A}; R^{3A} представляет собой циклоалкан или гетероциклоалкан;

R⁴ представляет собой циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или

гетероциклоалкенил, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{4A} ; R^{4A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

5 R^5 представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными 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 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)$
 10 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 или I заместителями;

R^6 представляет собой C_2 - C_5 -спироалкил, каждый из которых является незамещенным или замещен OH , (O) , N_3 , CN , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br , I , NH_2 , $NH(CH_3)$ или $N(CH_3)_2$;

15 R^{6A} и R^{6B} независимо выбраны из алкила или, вместе с атомом N , с которым они связаны, R^{6C} ;

R^{6C} представляет собой азиридин-1-ил, азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил или
 20 пиперидин-1-ил, каждый из которых содержит одну CH_2 -группу, которая является незамещенной или замещена O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 или NH ;

R^7 представляет собой R^8 , R^9 , R^{10} или R^{11} ;

R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным или
 25 конденсирован с ареном, гетероареном или R^{8A} ;

R^{8A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^9 представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или
 30 конденсирован с ареном, гетероареном или R^{9A} ; R^{9A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{10} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил или C_4 - C_{10} -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или
 35 замещены независимо выбранным O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 или NH , и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N , и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{10A} ; R^{10A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

40 R^{11} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными 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 или I заместителями;

R^{12} представляет собой R^{13} , R^{14} , R^{15} или R^{16} ;

R^{13} представляет собой фенил, который является неконденсированным или

конденсирован с ареном, гетероареном или R^{13A} ; R^{13A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{14} представляет собой гетероарил, каждый из которых является

5 неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{14A} ; R^{14A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{15} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован
10 с ареном, гетероареном или R^{15A} ; R^{15A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{16} представляет собой алкил, алкенил или алкинил;

R^{17} представляет собой R^{18} , R^{19} , R^{20} или R^{21} ;

15 R^{18} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{18A} ; R^{18A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{19} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{19A} ; R^{19A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{20} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил или C_4 - C_{10} -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или
25 замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{20A} ; R^{20A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

30 R^{21} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{22} , OR²², NHR²², N(R^{22})₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R^{22})₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

35 R^{22} представляет собой R^{23} , R^{24} или R^{25} ;

R^{23} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{23A} ; R^{23A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

40 R^{24} представляет собой гетероарен, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{24A} ; R^{24A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

45 R^{25} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и

каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{25A} ; R^{25A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

Z^1 представляет собой R^{26} или R^{27} , каждый из которых замещен заместителем R^{28} , R^{29} или R^{30} , каждый из которых замещен заместителем 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} или $N(R^{32})R^{37}$;

R^{26} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном или гетероареном;

R^{27} представляет собой гетероарен, который является неконденсированным или конденсирован с ареном или гетероареном;

R^{28} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{28A} ; R^{28A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{29} представляет собой гетероарил или R^{29A} ; R^{29A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{30} представляет собой циклоалкил или циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две CH-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{30A} ; R^{30A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{31} и R^{31A} независимо представляют собой F, Cl, Br или алкил, или взяты вместе с образованием C₂-C₅-спироалкила;

R^{32} представляет собой R^{33} , $C(O)R^{33}$ или $C(O)OR^{33}$;

R^{33} представляет собой R^{34} или R^{35} ;

R^{34} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с арилом, гетероарилом или R^{34A} ; R^{34A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{35} представляет собой алкил, который является незамещенным или замещен заместителем R^{36} ;

R^{36} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{36A} ; R^{36A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{37} представляет собой R^{38} , R^{39} или R^{40} , каждый из которых замещен заместителем F, Cl, Br, I, R^{41} , OR^{41} , NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41} , $S(O)R^{41}$ или SO_2R^{41} ;

R^{38} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{38A} ; R^{38A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{39} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{39A} ; R^{39A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{40} представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или C_4 - C_8 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{40A} ; R^{40A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{41} представляет собой R^{42} , R^{43} , R^{44} или R^{45} ;

R^{42} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{42A} ; R^{42A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{43} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{43A} ; R^{43A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{44} представляет собой C_3 - C_9 -циклоалкил или C_4 - C_7 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{44A} ; R^{44A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{45} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя независимо выбранными R^{46} , OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R^{46})₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R^{46})₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

R^{46} представляет собой R^{47} , R^{48} или R^{49} ;

R^{47} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{47A} ; R^{47A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{48} представляет собой гетероарил или R^{48A} ; R^{48A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{49} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном,

гетероареном или R^{49A} ; R^{49A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

где группы, представленные как R^{26} и R^{27} , дополнительно замещены одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{50A} , OR^{50A} , SR^{50A} , $S(O)R^{50A}$, SO_2R^{50A} или NHR^{50A} ;

R^{50A} представляет собой R^{51A} , R^{52A} , R^{53A} или R^{54A} ;

R^{51A} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с бензолом, гетероареном или R^{51AA} ,

где R^{51AA} представляет собой циклоалкан, циклоалкен или гетероциклоалкан, гетероциклоалкен,

R^{52A} представляет собой гетероарил;

R^{53A} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил; каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{53AA} ;

где R^{53AA} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{54A} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными 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), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

R^{55AA} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, фенил или гетероарил, или R^{56A} ;

R^{56A} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N;

где группы, представленные как 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} и R^{49} , независимо являются незамещенными, не имеющими дальнейших замещений, замещенными или дополнительно замещенными одним или двумя или тремя или

четырьмя или пятью независимо выбранными 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_2

NHR^{50} , $\text{SO}_2\text{N(R}^{50})_2$, CF_3 , CF_2CF_3 , C(O)H , C(O)OH , C(N)NH_2 , C(N)NHR^{50} , $\text{C(N)N(R}^{50})_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br или I заместителями;

$\text{R}^{50\text{AA}}$ представляет собой спироцикл;

R^{50} представляет собой R^{51} , R^{52} , R^{53} или R^{54} ;

R^{51} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или $\text{R}^{51\text{B}}$; $\text{R}^{51\text{B}}$ представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{52} представляет собой гетероарил;

R^{53} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O , C(O) , CNOH , CNOCH_3 , S , S(O) , SO_2 или NH , и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N , и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или $\text{R}^{53\text{B}}$;

где $\text{R}^{53\text{B}}$ представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{54} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{55} , OR^{55} , SR^{55} , S(O)R^{55} , SO_2R^{55} , NHR^{55} , $\text{N(R}^{55})_2$, C(O)R^{55} , C(O)NH_2 , C(O)NHR^{55} , NHC(O)R^{55} , $\text{NHSO}_2\text{R}^{55}$, NHC(O)OR^{55} , SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NHR}^{55}$, $\text{SO}_2\text{N(R}^{55})_2$, 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 или I заместителями;

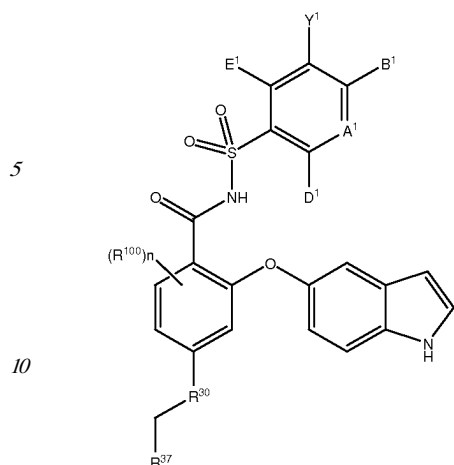
R^{55} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, фенил, гетероарил или R^{56} ;

где алкил, алкенил, алкинил являются незамещенными или замещены группой OCH_3 ;

и

R^{56} представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O , C(O) , CNOH , CNOCH_3 , S , S(O) , SO_2 или NH , и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N .

Другой вариант воплощения настоящего изобретения относится к соединениям или их терапевтически приемлемым солям, пролекарствам или солям пролекарств, которые являются полезными в качестве селективных ингибиторов анти-апоптотических Bcl-2 белков, соединениям, имеющим формулу (II):



15 (II),

где

R^{100} имеет такое же значение, как описано для заместителей на R^{26} ;

n имеет значение 0, 1, 2 или 3;

20 A^1 представляет собой N или $C(A^2)$;

один или два или три или каждый из A^2 , B^1 , D^1 и E^1 независимо выбран из 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 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ или $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, а остальные независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ или $C(O)OR^{1A}$; и

Y^1 представляет собой 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} , $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ или $NHSO_2R^{17}$;

или

35 B^1 и Y^1 вместе с атомами, с которыми они связаны, представляют собой имидазол или триазол; и

один или два или каждый из A^2 , D^1 и E^1 независимо выбран из 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 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ или $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, а остальные независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ или $C(O)OR^{1A}$;

R^1 представляет собой R^2 , R^3 , R^4 или R^5 ;

45 R^{1A} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -алкенил или C_3 - C_6 -алкинил;

R^2 представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{2A} ; R^{2A} представляет собой циклоалкан

или гетероциклоалкан;

R^3 представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с бензолом, гетероареном или R^{3A} ; R^{3A} представляет собой циклоалкан или гетероциклоалкан;

R^4 представляет собой циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{4A} ; R^{4A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^5 представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными 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 или I заместителями;

R^6 представляет собой C_2 - C_5 -спироалкил, каждый из которых является незамещенным или замещен заместителем OH , (O) , N_3 , CN , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br , I , NH_2 , $NH(CH_3)$ или $N(CH_3)_2$;

R^{6A} и R^{6B} независимо выбраны из алкила или, вместе с атомом N , с которым они связаны, R^{6C} ;

R^{6C} представляет собой азиридин-1-ил, азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил или пиперидин-1-ил, каждый из которых содержит одну CH_2 группу, которая является незамещенной или замещена O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 или NH ;

R^7 представляет собой R^8 , R^9 , R^{10} или R^{11} ;

R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{8A} ;

R^{8A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^9 представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{9A} ; R^{9A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{10} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил или C_4 - C_{10} -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 или NH , и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N , и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{10A} ; R^{10A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{11} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является

незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными 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 или I заместителями;

5 R^{12} представляет собой R^{13} , R^{14} , R^{15} или R^{16} ;

R^{13} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{13A} ; R^{13A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

10 R^{14} представляет собой гетероарил, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{14A} ; R^{14A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{15} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{15A} ; R^{15A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{16} представляет собой алкил, алкенил или алкинил;

20 R^{17} представляет собой R^{18} , R^{19} , R^{20} или R^{21} ;

R^{18} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{18A} ; R^{18A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

25 R^{19} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{19A} ; R^{19A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{20} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил или C_4 - C_{10} -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 или NH , и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N , и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{20A} ; R^{20A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{21} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными 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 или I заместителями;

R^{22} представляет собой R^{23} , R^{24} или R^{25} ;

40 R^{23} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{23A} ; R^{23A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{24} представляет собой гетероарен, который является неконденсированным или

конденсирован с ареном, гетероареном или R^{24A} ; R^{24A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{25} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{25A} ; R^{25A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{30} представляет собой циклоалкил или циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{30A} ; R^{30A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен; каждый из которых замещен заместителем 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} или $N(R^{32})R^{37}$;

R^{31} и R^{31A} независимо представляют собой F, Cl, Br или алкил, или взяты вместе с образованием C_2 - C_5 -спироалкила;

R^{32} представляет собой R^{33} , $C(O)R^{33}$ или $C(O)OR^{33}$;

R^{33} представляет собой R^{34} или R^{35} ;

R^{34} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с арилом, гетероарилом или R^{34A} ; R^{34A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{35} представляет собой алкил, который является незамещенным или замещен заместителем R^{36} ;

R^{36} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{36A} ; R^{36A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{37} представляет собой R^{38} , R^{39} или R^{40} , каждый из которых замещен заместителем F, Cl, Br, I, R^{41} , OR^{41} , NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41} , $S(O)R^{41}$ или SO_2R^{41} ;

R^{38} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{38A} ; R^{38A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{39} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{39A} ; R^{39A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{40} представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или C_4 - C_8 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{40A} ; R^{40A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{41} представляет собой R^{42} , R^{43} , R^{44} или R^{45} ;

R^{42} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{42A} ; R^{42A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{43} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{43A} ; R^{43A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{44} представляет собой C_3 - C_9 -циклоалкил или C_4 - C_7 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{44A} ; R^{44A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{45} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя независимо выбранными R^{46} , OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R^{46})₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R^{46})₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

R^{46} представляет собой R^{47} , R^{48} или R^{49} ;

R^{47} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{47A} ; R^{47A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{48} представляет собой гетероарил или R^{48A} ; R^{48A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{49} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{49A} ; R^{49A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

где группы, представленные как R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{10} ,

$R^{10A}, R^{13}, R^{13A}, R^{14}, R^{14A}, R^{15}, R^{15A}, R^{18}, R^{18A}, R^{19}, R^{19A}, R^{20}, R^{20A}, R^{23}, R^{23A}, R^{24}, R^{24A}, R^{25}, R^{25A}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{28A}, R^{29}, R^{29A}, R^{30}, R^{30A}, R^{34}, R^{34A}, R^{36}, R^{36A}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40}, R^{40A}, R^{42}, R^{42A}, R^{43}, R^{43A}, R^{44}, R^{44A}, R^{47}, R^{47A}, R^{48}, R^{48A}, R^{49}$ и R^{49A} , независимо являются незамещенными, не имеющими дальнейших замещений, замещенными или дополнительно замещенными одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью независимо выбранными $R^{50AA}, R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, S(O)R^{50}, SO_2R^{50}, C(O)R^{50}, CO(O)R^{50}, OC(O)R^{50}, OC(O)OR^{50}, NH_2, NHR^{50}, N(R^{50})_2, C(O)NH_2, C(O)NHR^{50}, C(O)N(R^{50})_2, C(O)NHOH, C(O)NHOR^{50}, C(O)NHSO_2R^{50}, C(O)NR^{50}SO_2R^{50}, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, SO_2N(R^{50})_2, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH_2, C(N)NHR^{50}, C(N)N(R^{50})_2, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br$ или I заместителями;

R^{50AA} представляет собой спироцикллил;

R^{50} представляет собой R^{51}, R^{52}, R^{53} или R^{54} ;

R^{51} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{51B} ; R^{51B} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{52} представляет собой гетероарил;

R^{53} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным $O, C(O), CNOH, CNOCH_3, S, S(O), SO_2$ или NH , и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N , и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{53B} ;

где R^{53B} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{54} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными $R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, S(O)R^{55}, SO_2R^{55}, NHR^{55}, N(R^{55})_2, C(O)R^{55}, C(O)NH_2, C(O)NHR^{55}, NHC(O)R^{55}, NHSO_2R^{55}, NHC(O)OR^{55}, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, SO_2N(R^{55})_2, NHC(O)NH_2, NHC(O)NHR^{55}, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br$ или I заместителями;

R^{55} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, фенил, гетероарил или R^{56} ;

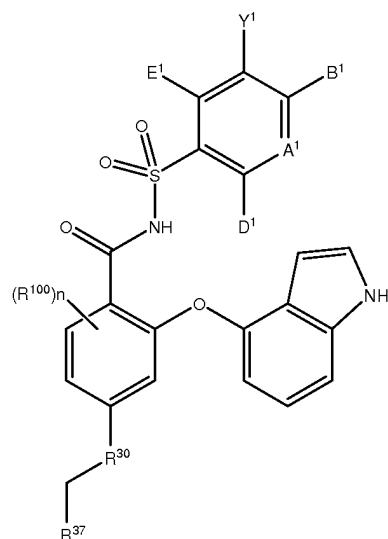
где алкил, алкенил, алкинил являются незамещенными или замещены группой OCH_3 ;

и

R^{56} представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным $O, C(O), CNOH, CNOCH_3, S, S(O), SO_2$ или NH , и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N .

Другой вариант воплощения настоящего изобретения относится к соединениям или

их терапевтически приемлемым солям, пролекарствам или солям пролекарств, которые являются полезными в качестве селективных ингибиторов анти-апоптотических Bcl-2 белков, соединениям, имеющим формулу (III):



(III),

где

R¹⁰⁰ имеет такое же значение, как описано для заместителей на R²⁶;

n имеет значение 0, 1, 2 или 3;

A¹ представляет собой N или C(A²);

один или два или три или каждый из A², B¹, D¹ и E¹ независимо выбран из R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NHSO₂NHR¹ или N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, а остальные независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ или C(O)OR^{1A}; и

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

или

B¹ и Y¹ вместе с атомами, с которыми они связаны, представляют собой имидазол или триазол; и

один или два или каждый из A², D¹ и E¹ независимо выбран из R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NHC(O)OR¹, NHC(O)NHR¹, N(CH₃)C(O)N(CH₃)R¹, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NHSO₂NHR¹ или N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, а остальные независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ или C(O)OR^{1A};

R^1 представляет собой R^2 , R^3 , R^4 или R^5 ;

R^{1A} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -алкенил или C_3 - C_6 -алкинил;

R^2 представляет собой фенил, который является неконденсированным или
 5 конденсирован с ареном, гетероареном или R^{2A} ; R^{2A} представляет собой циклоалкан или гетероциклоалкан;

R^3 представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или
 10 конденсирован с бензолом, гетероареном или R^{3A} ; R^{3A} представляет собой циклоалкан или гетероциклоалкан;

R^4 представляет собой циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или
 гетероциклоалкенил, каждый из которых является неконденсированным или
 15 конденсирован с ареном, гетероареном или R^{4A} ; R^{4A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^5 представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является
 незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^6 ,
 $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7 , OR^7 , SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$,
 20 $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, 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 или I заместителями;

R^6 представляет собой C_2 - C_5 -спироалкил, каждый из которых является незамещенным
 25 или замещен заместителем OH , (O) , N_3 , CN , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br , I , NH_2 , $NH(CH_3)$ или $N(CH_3)_2$;

R^{6A} и R^{6B} независимо выбраны из алкила или, вместе с атомом N , с которым они
 30 связаны, R^{6C} ;

R^{6C} представляет собой азиридин-1-ил, азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил или
 пиперидин-1-ил, каждый из которых содержит одну CH_2 -группу, которая является
 незамещенной или замещена O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 или NH ;

R^7 представляет собой R^8 , R^9 , R^{10} или R^{11} ;

R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным или
 конденсирован с ареном, гетероареном или R^{8A} ;

R^{8A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или
 40 гетероциклоалкен;

R^9 представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или
 конденсирован с ареном, гетероареном или R^{9A} ; R^{9A} представляет собой циклоалкан,
 циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{10} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил или C_4 - C_{10} -циклоалкенил, каждый из
 45 которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или
 замещены независимо выбранным O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 или NH , и одну

или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{10A}; R^{10A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R¹¹ представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R¹², OR¹², NHR¹², N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

R¹² представляет собой R¹³, R¹⁴, R¹⁵ или R¹⁶;

R¹³ представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{13A}; R^{13A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R¹⁴ представляет собой гетероарил, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{14A}; R^{14A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R¹⁵ представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{15A}; R^{15A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R¹⁶ представляет собой алкил, алкенил или алкинил;

R¹⁷ представляет собой R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ или R²¹;

R¹⁸ представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{18A}; R^{18A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R¹⁹ представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{19A}; R^{19A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R²⁰ представляет собой C₃-C₁₀-циклоалкил или C₄-C₁₀-циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две СН₂-группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{20A}; R^{20A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R²¹ представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R²², OR²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

R²² представляет собой R²³, R²⁴ или R²⁵;

R^{23} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{23A} ; R^{23A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{24} представляет собой гетероарен, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{24A} ; R^{24A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{25} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{25A} ; R^{25A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{30} представляет собой циклоалкил или циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{30A} ; R^{30A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен; каждый из которых замещен заместителем 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} или $N(R^{32})R^{37}$;

R^{31} и R^{31A} независимо представляют собой F, Cl, Br или алкил, или взяты вместе с образованием C_2 - C_5 -спироалкила;

R^{32} представляет собой R^{33} , $C(O)R^{33}$ или $C(O)OR^{33}$;

R^{33} представляет собой R^{34} или R^{35} ;

R^{34} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с арилом, гетероарилом или R^{34A} ; R^{34A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{35} представляет собой алкил, который является незамещенным или замещен заместителем R^{36} ;

R^{36} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{36A} ; R^{36A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{37} представляет собой R^{38} , R^{39} или R^{40} , каждый из которых замещен заместителем F, Cl, Br, I, R^{41} , OR^{41} , NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41} , $S(O)R^{41}$ или SO_2R^{41} ;

R^{38} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{38A} ; R^{38A} представляет собой циклоалкан,

циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{39} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{39A} ; R^{39A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{40} представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или C_4 - C_8 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{40A} ; R^{40A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{41} представляет собой R^{42} , R^{43} , R^{44} или R^{45} ;

R^{42} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{42A} ; R^{42A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{43} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{43A} ; R^{43A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{44} представляет собой C_3 - C_9 -циклоалкил или C_4 - C_7 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{44A} ; R^{44A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{45} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя независимо выбранными R^{46} , OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R^{46})₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R^{46})₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

R^{46} представляет собой R^{47} , R^{48} или R^{49} ;

R^{47} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{47A} ; R^{47A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{48} представляет собой гетероарил или R^{48A} ; R^{48A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{49} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и

каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{49A} ; R^{49A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

5 где группы, представленные как $R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A}, R^9, R^{10}, R^{10A}, R^{13}, R^{13A}, R^{14}, R^{14A}, R^{15}, R^{15A}, R^{18}, R^{18A}, R^{19}, R^{19A}, R^{20}, R^{20A}, R^{23}, R^{23A}, R^{24}, R^{24A}, R^{25}, R^{25A}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{28A}, R^{29}, R^{29A}, R^{30}, R^{30A}, R^{34}, R^{34A}, R^{36}, R^{36A}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40}, R^{40A}, R^{42}, R^{42A}, R^{43}, R^{43A}, R^{44}, R^{44A}, R^{47}, R^{47A}, R^{48}, R^{48A}, R^{49}$ и R^{49A} , независимо являются незамещенными, не имеющими дальнейших замещений, замещенными или
10 дополнительно замещенными одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью независимо выбранными $R^{50AA}, R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, S(O)R^{50}, SO_2R^{50}, C(O)R^{50}, CO(O)R^{50}, OC(O)R^{50}, OC(O)OR^{50}, NH_2, NHR^{50}, N(R^{50})_2, C(O)NH_2, C(O)NHR^{50}, C(O)N(R^{50})_2, C(O)NHOH, C(O)NHOR^{50}, C(O)NHSO_2R^{50}, C(O)NR^{50}SO_2R^{50}, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, SO_2N(R^{50})_2, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH_2, C(N)NHR^{50}, C(N)N(R^{50})_2, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br$ или I заместителями;

20 R^{50AA} представляет собой спироцикл;

R^{50} представляет собой R^{51}, R^{52}, R^{53} или R^{54} ;

R^{51} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{51B} ; R^{51B} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

25 R^{52} представляет собой гетероарил;

R^{53} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или
30 замещены независимо выбранным $O, C(O), CNOH, CNOCH_3, S, S(O), SO_2$ или NH , и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N , и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{53B} ;

35 где R^{53B} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{54} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными $R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, S(O)R^{55}, SO_2R^{55}, NHR^{55}, N(R^{55})_2, C(O)R^{55}, C(O)NH_2, C(O)NHR^{55}, NHC(O)R^{55}, NH_2SO_2R^{55}, NHC(O)OR^{55}, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, SO_2N(R^{55})_2, NHC(O)NH_2, NHC(O)NHR^{55}, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br$ или I заместителями;

45 R^{55} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, фенил, гетероарил или R^{56} ;

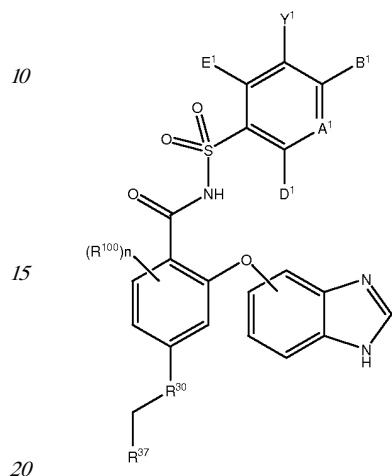
где алкил, алкенил, алкинил являются незамещенными или замещены группой OCH_3 ;

и

R^{56} представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из

которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N.

Другой вариант воплощения настоящего изобретения относится к соединениям или их терапевтически приемлемым солям, пролекарствам или солям пролекарств, которые являются полезными в качестве селективных ингибиторов анти-апоптотических Bcl-2 белков, соединениям, имеющим формулу (IV):



(IV),

где

R^{100} имеет такое же значение, как описано для заместителей на R^{26} ;
n имеет значение 0, 1, 2 или 3;

A^1 представляет собой N или $C(A^2)$;

один или два или три или каждый из A^2 , B^1 , D^1 и E^1 независимо выбран из 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 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ или $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, а остальные независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ или $C(O)OR^{1A}$; и

Y^1 представляет собой H, CN, NO₂, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, R^{17} , OR^{17} , $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17} , NH₂, NHR^{17} , $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ или $NHSO_2R^{17}$;

или

B^1 и Y^1 вместе с атомами, с которыми они связаны, представляют собой имидазол или триазол; и

один или два или каждый из A^2 , D^1 и E^1 независимо выбран из 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 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$,

$\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$ или $\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1$, а остальные независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ или $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1A}$;

R^1 представляет собой R^2 , R^3 , R^4 или R^5 ;

R^{1A} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -алкенил или C_3 - C_6 -алкинил;

R^2 представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{2A} ; R^{2A} представляет собой циклоалкан или гетероциклоалкан;

R^3 представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с бензолом, гетероареном или R^{3A} ; R^{3A} представляет собой циклоалкан или гетероциклоалкан;

R^4 представляет собой циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{4A} ; R^{4A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^5 представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^6 , $\text{NC}(\text{R}^{6A})(\text{R}^{6B})$, R^7 , OR^7 , SR^7 , $\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $\text{N}(\text{R}^7)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^7$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$, NHSO_2R^7 , $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^7$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}^1$, OH, (O), $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, (O), N_3 , CN, NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br или I заместителями;

R^6 представляет собой C_2 - C_5 -спироалкил, каждый из которых является незамещенным или замещен заместителем OH, (O), N_3 , CN, CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br, I, NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_3)$ или $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^{6A} и R^{6B} независимо выбраны из алкила или, вместе с атомом N, с которым они связаны, R^{6C} ;

R^{6C} представляет собой азиридин-1-ил, азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил или пиперидин-1-ил, каждый из которых содержит одну CH_2 -группу, которая является незамещенной или замещена O, $\text{C}(\text{O})$, CNOH , CNOCH_3 , S, $\text{S}(\text{O})$, SO_2 или NH;

R^7 представляет собой R^8 , R^9 , R^{10} или R^{11} ;

R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{8A} ;

R^{8A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^9 представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{9A} ; R^{9A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{10} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил или C_4 - C_{10} -циклоалкенил, каждый из

которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и
 5 гетероареном или $\text{R}^{10\text{A}}$; $\text{R}^{10\text{A}}$ представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{11} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является
 10 незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{12} , OR^{12} , NHR^{12} , $\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$, OH, (O), $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, N_3 , CN, NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br или I заместителями;

R^{12} представляет собой R^{13} , R^{14} , R^{15} или R^{16} ;

15 R^{13} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или $\text{R}^{13\text{A}}$; $\text{R}^{13\text{A}}$ представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{14} представляет собой гетероарил, каждый из которых является
 20 неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или $\text{R}^{14\text{A}}$; $\text{R}^{14\text{A}}$ представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{15} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован
 25 с ареном, гетероареном или $\text{R}^{15\text{A}}$; $\text{R}^{15\text{A}}$ представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{16} представляет собой алкил, алкенил или алкинил;

R^{17} представляет собой R^{18} , R^{19} , R^{20} или R^{21} ;

30 R^{18} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или $\text{R}^{18\text{A}}$; $\text{R}^{18\text{A}}$ представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{19} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или $\text{R}^{19\text{A}}$; $\text{R}^{19\text{A}}$ представляет собой циклоалкан,
 35 циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{20} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил или C_4 - C_{10} -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну
 40 или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или $\text{R}^{20\text{A}}$; $\text{R}^{20\text{A}}$ представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

45 R^{21} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{22} , OR^{22} , NHR^{22} , $\text{N}(\text{R}^{22})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{22}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})_2$, OH, (O), $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, N_3 , CN, NH_2 ,

CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

R²² представляет собой R²³, R²⁴ или R²⁵;

R²³ представляет собой фенил, который является неконденсированным или
 5 конденсирован с ареном, гетероареном или R^{23A}; R^{23A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R²⁴ представляет собой гетероарен, который является неконденсированным или
 10 конденсирован с ареном, гетероареном или R^{24A}; R^{24A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R²⁵ представляет собой C₃-C₆-циклоалкил или C₄-C₆-циклоалкенил, каждый из
 которых содержит одну или две CH₂-группы, которые являются незамещенными или
 15 замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две CH-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и
 каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном,
 гетероареном или R^{25A}; R^{25A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен,
 гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R³⁰ представляет собой циклоалкил или циклоалкенил, каждый из которых содержит
 20 одну или две CH₂-группы, которые являются незамещенными или замещены независимо
 выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две CH-группы,
 которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых
 является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{30A};
 25 R^{30A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или
 гетероциклоалкен; каждый из которых замещен заместителем F, Cl, Br, I, CH₂R³⁷,
 CH(R³¹)(R³⁷), C(R³¹)(R^{31A})(R³⁷), C(O)R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, NHR³⁷ или
 30 N(R³²)R³⁷;

R³¹ и R^{31A} независимо представляют собой F, Cl, Br или алкил, или взяты вместе с
 образованием C₂-C₅-спироалкила;

R³² представляет собой R³³, C(O)R³³ или C(O)OR³³;

35 R³³ представляет собой R³⁴ или R³⁵;

R³⁴ представляет собой фенил, который является неконденсированным или
 конденсирован с арилом, гетероарилом или R^{34A}; R^{34A} представляет собой циклоалкан,
 циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

40 R³⁵ представляет собой алкил, который является незамещенным или замещен
 заместителем R³⁶;

R³⁶ представляет собой фенил, который является неконденсированным или
 конденсирован с ареном, гетероареном или R^{36A}; R^{36A} представляет собой циклоалкан,
 45 циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R³⁷ представляет собой R³⁸, R³⁹ или R⁴⁰, каждый из которых замещен заместителем
 F, Cl, Br, I, R⁴¹, OR⁴¹, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹ или SO₂R⁴¹;

R^{38} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{38A} ; R^{38A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{39} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{39A} ; R^{39A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{40} представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или C_4 - C_8 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{40A} ; R^{40A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{41} представляет собой R^{42} , R^{43} , R^{44} или R^{45} ;

R^{42} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{42A} ; R^{42A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{43} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{43A} ; R^{43A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{44} представляет собой C_3 - C_9 -циклоалкил или C_4 - C_7 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{44A} ; R^{44A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{45} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя независимо выбранными R^{46} , OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R^{46})₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R^{46})₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

R^{46} представляет собой R^{47} , R^{48} или R^{49} ;

R^{47} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{47A} ; R^{47A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{48} представляет собой гетероарил или R^{48A} ; R^{48A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{49} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или

замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и

каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{49A}; R^{49A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

где группы, представленные как R², R^{2A}, R³, R^{3A}, R⁴, R^{4A}, R⁶, R^{6C}, R⁸, R^{8A}, R⁹, R¹⁰, R^{10A}, R¹³, R^{13A}, R¹⁴, R^{14A}, R¹⁵, R^{15A}, R¹⁸, R^{18A}, R¹⁹, R^{19A}, R²⁰, R^{20A}, R²³, R^{23A}, R²⁴, R^{24A}, R²⁵, R^{25A}, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R^{28A}, R²⁹, R^{29A}, R³⁰, R^{30A}, R³⁴, R^{34A}, R³⁶, R^{36A}, R³⁸, R^{38A}, R³⁹, R^{39A}, R⁴⁰, R^{40A}, R⁴², R^{42A}, R⁴³, R^{43A}, R⁴⁴, R^{44A}, R⁴⁷, R^{47A}, R⁴⁸, R^{48A}, R⁴⁹ и R^{49A}, независимо являются незамещенными, не имеющими дальнейших замещений, замещенными или дополнительно замещенными одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью независимо выбранными R^{50AA}, R⁵⁰, OR⁵⁰, SR⁵⁰, S(O)R⁵⁰, SO₂R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰, OC(O)R⁵⁰, OC(O)OR⁵⁰, NH₂, NHR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁰, C(O)N(R⁵⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁰, C(O)NHSO₂R⁵⁰, C(O)NR⁵⁰SO₂R⁵⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁰, SO₂N(R⁵⁰)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁰, C(N)N(R⁵⁰)₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

R^{50AA} представляет собой спироцикл;

R⁵⁰ представляет собой R⁵¹, R⁵², R⁵³ или R⁵⁴;

R⁵¹ представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{51B}; R^{51B} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R⁵² представляет собой гетероарил;

R⁵³ представляет собой C₃-C₆-циклоалкил или C₄-C₆-циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две СН₂-группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{53B};

где R^{53B} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R⁵⁴ представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R⁵⁵, OR⁵⁵, SR⁵⁵, S(O)R⁵⁵, SO₂R⁵⁵, NHR⁵⁵, N(R⁵⁵)₂, C(O)R⁵⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁵, NHC(O)R⁵⁵, NHSO₂R⁵⁵, NHC(O)OR⁵⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁵, SO₂N(R⁵⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁵, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

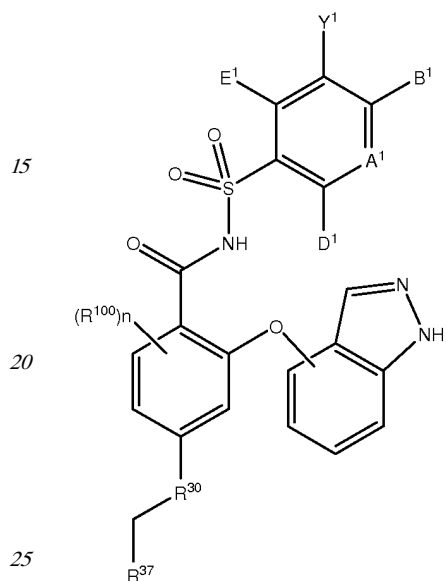
R⁵⁵ представляет собой алкил, алкенил, алкинил, фенил, гетероарил или R⁵⁶;

где алкил, алкенил, алкинил являются незамещенными или замещены группой OCH₃;

и

R^{56} представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или
 5 замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N.

Другой вариант воплощения настоящего изобретения относится к соединениям или их терапевтически приемлемым солям, пролекарствам или солям пролекарств, которые являются полезными в качестве селективных ингибиторов анти-апоптотических Bcl-2
 10 белков, соединениям, имеющим формулу (V):



(V),

где

R^{100} имеет такое же значение, как описано для заместителей на R^{26} ;

n имеет значение 0, 1, 2 или 3;

A^1 представляет собой N или $C(A^2)$;

один или два или три или каждый из A^2 , B^1 , D^1 и E^1 независимо выбран из 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 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ или $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, а остальные независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ или C(O)OR^{1A}; и

Y^1 представляет собой H, CN, NO₂, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, R^{17} , OR^{17} , $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17} , NH₂, NHR^{17} , $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁷, C(O)N(R¹⁷)₂, NHS(O)R¹⁷ или NHSO₂R¹⁷;

или

B^1 и Y^1 вместе с атомами, с которыми они связаны, представляют собой имидазол или триазол; и

один или два или каждый из A^2 , D^1 и E^1 независимо выбран из 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 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ или $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, а остальные независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ или $C(O)OR^{1A}$;

R^1 представляет собой R^2 , R^3 , R^4 или R^5 ;

R^{1A} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -алкенил или C_3 - C_6 -алкинил;

R^2 представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{2A} ; R^{2A} представляет собой циклоалкан или гетероциклоалкан;

R^3 представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с бензолом, гетероареном или R^{3A} ; R^{3A} представляет собой циклоалкан или гетероциклоалкан;

R^4 представляет собой циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{4A} ; R^{4A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^5 представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными 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 или I заместителями;

R^6 представляет собой C_2 - C_5 -спироалкил, каждый из которых является незамещенным или замещен заместителем OH , (O) , N_3 , CN , CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br, I, NH_2 , $NH(CH_3)$ или $N(CH_3)_2$;

R^{6A} и R^{6B} независимо выбраны из алкила или, вместе с атомом N, с которым они связаны, R^{6C} ;

R^{6C} представляет собой азиридин-1-ил, азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил или пиперидин-1-ил, каждый из которых содержит одну CH_2 -группу, которая является незамещенной или замещена O, $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S, $S(O)$, SO_2 или NH;

R^7 представляет собой R^8 , R^9 , R^{10} или R^{11} ;

R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{8A} ;

R^{8A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^9 представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{9A} ; R^{9A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{10} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил или C_4 - C_{10} -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{10A} ; R^{10A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{11} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{12} , OR¹², NHR¹², N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

R^{12} представляет собой R^{13} , R^{14} , R^{15} или R^{16} ;

R^{13} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{13A} ; R^{13A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{14} представляет собой гетероарил, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{14A} ; R^{14A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{15} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{15A} ; R^{15A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{16} представляет собой алкил, алкенил или алкинил;

R^{17} представляет собой R^{18} , R^{19} , R^{20} или R^{21} ;

R^{18} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{18A} ; R^{18A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{19} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{19A} ; R^{19A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{20} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил или C_4 - C_{10} -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{20A} ; R^{20A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен,

гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{21} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{22} ,
 5 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 или I заместителями;

R^{22} представляет собой R^{23} , R^{24} или R^{25} ;

R^{23} представляет собой фенил, который является неконденсированным или
 10 конденсирован с ареном, гетероареном или R^{23A} ; R^{23A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{24} представляет собой гетероарен, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{24A} ; R^{24A} представляет собой циклоалкан,
 15 циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{25} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 или NH, и одну
 20 или две CH-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{25A} ; R^{25A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{30} представляет собой циклоалкил или циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 или NH, и одну или две CH-группы,
 25 которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{30A} ; R^{30A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен; каждый из которых замещен заместителем 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} или
 30 $N(R^{32})R^{37}$;

R^{31} и R^{31A} независимо представляют собой F, Cl, Br или алкил, или взяты вместе с образованием C_2 - C_5 -спироалкила;

R^{32} представляет собой R^{33} , $C(O)R^{33}$ или $C(O)OR^{33}$;

40 R^{33} представляет собой R^{34} или R^{35} ;

R^{34} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с арилом, гетероарилом или R^{34A} ; R^{34A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

45 R^{35} представляет собой алкил, который является незамещенным или замещен заместителем R^{36} ;

R^{36} представляет собой фенил, который является неконденсированным или

конденсирован с ареном, гетероареном или R^{36A} ; R^{36A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{37} представляет собой R^{38} , R^{39} или R^{40} , каждый из которых замещен заместителем
 5 F, Cl, Br, I, R^{41} , OR^{41} , NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41} , $S(O)R^{41}$ или SO_2R^{41} ;

R^{38} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{38A} ; R^{38A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

10 R^{39} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{39A} ; R^{39A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{40} представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или C_4 - C_8 -циклоалкенил, каждый из
 15 которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном,
 20 гетероареном или R^{40A} ; R^{40A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{41} представляет собой R^{42} , R^{43} , R^{44} или R^{45} ;

R^{42} представляет собой фенил, который является неконденсированным или
 25 конденсирован с ареном, гетероареном или R^{42A} ; R^{42A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{43} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{43A} ; R^{43A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

30 R^{44} представляет собой C_3 - C_9 -циклоалкил или C_4 - C_7 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и
 35 каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{44A} ; R^{44A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{45} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является
 40 незамещенным или замещен одним или двумя независимо выбранными R^{46} , OR^{46} , NHR^{46} , $N(R^{46})_2$, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

45 R^{46} представляет собой R^{47} , R^{48} или R^{49} ;

R^{47} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{47A} ; R^{47A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{48} представляет собой гетероарил или R^{48A} ; R^{48A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{49} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{49A} ; R^{49A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

где группы, представленные как $R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A}, R^9, R^{10}, R^{10A}, R^{13}, R^{13A}, R^{14}, R^{14A}, R^{15}, R^{15A}, R^{18}, R^{18A}, R^{19}, R^{19A}, R^{20}, R^{20A}, R^{23}, R^{23A}, R^{24}, R^{24A}, R^{25}, R^{25A}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{28A}, R^{29}, R^{29A}, R^{30}, R^{30A}, R^{34}, R^{34A}, R^{36}, R^{36A}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40}, R^{40A}, R^{42}, R^{42A}, R^{43}, R^{43A}, R^{44}, R^{44A}, R^{47}, R^{47A}, R^{48}, R^{48A}, R^{49}$ и R^{49A} , независимо являются незамещенными, не имеющими дальнейших замещений, замещенными или дополнительно замещенными одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью независимо выбранными $R^{50AA}, R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, S(O)R^{50}, SO_2R^{50}, C(O)R^{50}, CO(O)R^{50}, OC(O)R^{50}, OC(O)OR^{50}, NH_2, NHR^{50}, N(R^{50})_2, C(O)NH_2, C(O)NHR^{50}, C(O)N(R^{50})_2, C(O)NHOH, C(O)NHOR^{50}, C(O)NHSO_2R^{50}, C(O)NR^{50}SO_2R^{50}, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, SO_2N(R^{50})_2, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH_2, C(N)NHR^{50}, C(N)N(R^{50})_2, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br$ или I заместителями;

R^{50AA} представляет собой спироцикллил;

R^{50} представляет собой R^{51}, R^{52}, R^{53} или R^{54} ;

R^{51} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{51B} ; R^{51B} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{52} представляет собой гетероарил;

R^{53} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{53B} ;

где R^{53B} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{54} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными $R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, S(O)R^{55}, SO_2R^{55}, NHR^{55}, N(R^{55})_2, C(O)R^{55}, C(O)NH_2, C(O)NHR^{55}, NHC(O)R^{55}, NHSO_2R^{55}, NHC(O)OR^{55}, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, SO_2N(R^{55})_2, NHC(O)NH_2, NHC(O)NHR^{55}$,

ОН, (О), С(О)ОН, (О), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

R⁵⁵ представляет собой алкил, алкенил, алкинил, фенил, гетероарил или R⁵⁶; где алкил, алкенил, алкинил являются незамещенными или замещены группой OCH₃;

и

R⁵⁶ представляет собой C₃-C₈-циклоалкил или C₄-C₆-циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две СН₂-группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным О, С(О), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N.

Другой вариант воплощения относится к соединениям Формулы (I), Формулы (II), Формулы (III), Формулы (IV) или Формулы (V), где A¹ представляет собой C(A²); и A² представляет собой H.

Другой вариант воплощения относится к соединениям Формулы (I), Формулы (II), Формулы (III), Формулы (IV) или Формулы (V), где A¹ представляет собой C(A²) или N; A² представляет собой H; и B¹ представляет собой NHR¹.

Другой вариант воплощения относится к соединениям Формулы (I), Формулы (II), Формулы (III), Формулы (IV) или Формулы (V), где A¹ представляет собой C(A²) или N; A² представляет собой H; B¹ представляет собой NHR¹; и D¹ представляет собой H.

Другой вариант воплощения относится к соединениям Формулы (I), Формулы (II), Формулы (III), Формулы (IV) или Формулы (V), где A¹ представляет собой C(A²) или N; A² представляет собой H; B¹ представляет собой NHR¹; D¹ представляет собой H; и E¹ представляет собой H.

Другой вариант воплощения относится к соединениям Формулы (I), Формулы (II), Формулы (III), Формулы (IV) или Формулы (V), где A¹ представляет собой C(A²) или N; A² представляет собой H; B¹ представляет собой NHR¹; D¹ представляет собой H; E¹ представляет собой H; и Y¹ представляет собой NO₂.

Еще один вариант воплощения относится к соединениям, имеющим формулу I, которые представляют собой следующие:

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

2-(бензилокси)-4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(2-фенилэтокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(фенилтио)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(фенилтио)-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(фенилтио)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(фенилсульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(фенилсульфинил)бензамид;

5 2-бензил-4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

2-бензил-4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

10 2-бензил-4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(2-фенилэтил)бензамид;

2-(бензиламино)-4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

15 2-анилино-4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

2-анилино-4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

20 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метокси-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

25 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-5-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-5-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)

30 бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илокси)бензамид;

35 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(пирролидин-1-илметил)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

40 4-(4-((4'-хлор-4-(2-пирролидин-1-илэтил)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((1-циклопентилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)

45 бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)-3-изобутилпиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(2,4-диоксо-3-азабицикло

(3.2.0)гепт-3-ил)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(4-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(3,3-диметил-2-оксоазетидин-1-ил)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(4-нитро-2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-((2-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-(((1-этилпирролидин-2-ил)метил)амино)карбонил)-4-метоксифенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-нафтилокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2-нафтилокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(2-нафтилокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2-нафтилокси)-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)

бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(хинолин-7-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(хинолин-6-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(изохинолин-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(изохинолин-5-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(хинолин-6-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-6-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(изохинолин-7-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(изохинолин-7-илокси)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-

((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси) бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил) бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси) бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил) бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил) бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси) бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси) бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

(4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-метилфенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси) бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил) бензамид;

N-((3-((хлор(дифтор)метил)сульфонил)-4-((3-(диметиламино)пропил)амино)фенил)сульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-метоксифенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4,4-диметил-2-(4-((трифторметил)фенил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)

сульфонил)бензамид;

4-(4-((4,4-диметил-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

5 4-(4-((4,4-диметил-2-(3-(трифторметил)фенил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(3-фторфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

10 4-(4-((2-(4-фторфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

N-((3-((хлор(дифтор)метил)сульфонил)-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)сульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(феноксиметил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(пиридин-3-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(пиридин-3-илокси)-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

30 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(((1R)-3-(диметиламино)-1-((фенилтио)метил)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(пиридин-4-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(пиридин-3-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(пиридин-4-илокси)бензамид;

35 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

40 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)(метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

45 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-циано-4-((3-

(диметиламино)пропил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)

5 пропил)амино)-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(изопропил(метил)амино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(3-(диметиламино)пропокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

10 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)амино)-3-нитрофенил)

15 сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
20 индол-5-илокси)-N-(((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)
бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

25 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(3-(диметиламино)пропокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

30 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)

35 бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
40 индол-4-илокси)-N-((4-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)
бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(3-(диметиламино)пропокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-5-илокси)-N-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(((4-(диметиламино)-1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

5-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-1,1'-бифенил-2-карбоксамид;

5-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-1,1'-бифенил-2-карбоксамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(3-(диметиламино)пропокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-((4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-((4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(3-(диметиламино)пропокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-((4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-((4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-((4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)

-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4'-((4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4'-хлор-3-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метилпиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-3-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)

сульфонил)бензамид;
4-(4'-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксидбензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-пирролидин-1-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диизопропиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,3-дигидро-1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклоокт-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклопент-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-

илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;
 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклопент-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

5 4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклоокт-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

10 4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклопент-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

15 4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

20 4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((2-(диметиламино)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

25 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

30 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((4-(диметиламино)бутил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((1-(хинолин-8-илсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

35 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-((4-((1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-((4-((1-(хинолин-8-илсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

40 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(((1S)-3-(диметиламино)-1-тиен-2-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тиен-2-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

45 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((2-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)этил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(2-нафтилокси)бензамид;

5 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((2-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)этил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

10 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((2-пиридин-4-ил)этил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-(трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

15 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-циано-4-((3-(диметиламино)пропил)амино)фенил)сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

20 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((1-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-((4-((4-метилпиперазин-1-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

25 4-(4-(1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

N-((4-(((4-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид;

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино}фенил)сульфонил)бензамид;

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-ил)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(3S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил]метил}амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(3R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил]метил}амино}фенил)сульфонил]бензамид;

41 4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино}фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[

(4-{[(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-3-фтор-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-3-фтор-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

N-[(4-{[(3S,4R)-1-бензил-3-гидроксипиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

N-[(4-{[(4-аминотетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(4-{[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[1-(3-гидроксипропил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-[4-(4'-хлор-3-[3-(диметиламино)пропил]-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[1-(3-гидроксипропил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-{4-[(4'-хлор-4-морфолин-4-ил-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-[4-(4'-хлор-3-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[4-(диэтиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[4-(диэтиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

(4-{[4-(диметиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[4-(диэтиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-ил)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-({[4-(диметиламино)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]метил}амино)-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

N-({4-[(2-аминоциклогексил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-[4-({4'-хлор-4-[3-(диметиламино)проп-1-инил]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(4,4,4-трифторбутил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[2-(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(1,3-тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-гидроксиэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(4,4,4-трифторбутил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-(гидроксиметил)

пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-гидроксиэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[3-(3-оксопиперазин-1-ил)пропил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[3-(3-оксопиперазин-1-ил)пропил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[1-(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[1-(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(1-морфолин-4-ил)циклогексил]метил}амино)-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(1,3-тиазол-2-ил)метил]пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(1,3-тиазол-4-ил)метил]пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил]бензамид;

(4-{[1-(3-фторпропил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

N-[4-{[(4-аминотетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(1-гидроксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2-гидрокси-1-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-({1-[2-(1Н-пиразол-1-ил)этил]пиперидин-4-ил}амино)фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-(метиламино)-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-(метиламино)-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-морфолин-4-илциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

N-[4-{[(1-аминоциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[(1R)-1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[(1S)-1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(циклогексилметил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-(морфолин-4-иламино)-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-3-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-(морфолин-4-иламино)-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метоксициклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-([4-{[3-(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(2-оксопиперидин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(2-пиридин-4-илэтил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-морфолин-4-ил-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[4-(4-метоксипиперидин-1-ил)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-пирролидин-1-илциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(3-оксопиперазин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(1,1-диоксидотетрагидротиен-3-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1,1-диоксидотетрагидротиен-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-(трифторметил)фенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(3-оксопиперазин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-(пиперидин-1-иламино)фенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[3-нитро-4-(пиперидин-1-иламино)фенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1,3-тиазол-5-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(2-тетрагидро-2Н-пиран-4-илэтил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(трифторметокси)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(4-{[3-(метилсульфонил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[3-(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[3-нитро-4-(2-тетрагидро-2Н-пиран-4-илэтил)фенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-(1,4-диоксан-2-илметокси)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1,1-диоксидотетрагидротиен-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(трифторметокси)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2,2-дифторэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)

сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{4-[(4,4-дифторциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)
бензамид;

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-
4-илокси)бензамид;

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]метил}
пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)
10 амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-5-илокси)-N-[(4-{[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]карбонил}фенил)
сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
15 индол-4-илокси)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}
сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[
(4-{[(4-гидроксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-
илокси)бензамид;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-5-илокси)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]
бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[
(4-{[(4-гидроксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-
25 илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-5-илокси)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]
бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
30 индол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-(2-тетрагидро-2Н-пиран-4-илэтокси)фенил]сульфонил}
бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-5-илокси)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}
сульфонил)бензамид;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-4-илокси)-N-({4-[3-(метилсульфонил)пропокси]-3-нитрофенил}сульфонил)
бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-5-илокси)-N-({4-[(3-метоксипропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-4-илокси)-N-({4-[(3-метоксипропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{4-[(2-цианоэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
45 {4-[(2-цианоэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{
[4-({[(3R)-4-гидрокси-1-адамантил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-
индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[цис-4-гидрокси-1-адамантил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3,3,3-трифторпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3,3,3-трифторпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

N-({5-бром-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-([4-({[(1,1-диоксидотетрагидротие-3-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-(метиламино)-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

N-({5-бром-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6-изопропоксипиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)-5-(1,3-тиазол-2-ил)пиридин-3-ил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-([4-({[(2-метоксиэтил)амино]карбонил}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({[5-циано-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

N-({4-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-([4-({[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1,4-диоксан-2-илметил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

N-({4-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-

индол-4-илокси)-N-[(4-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[(5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[(5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-{[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]карбонил}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

N-({5-бром-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(2-морфолин-4-илэтил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-циано-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил]метил}

пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

бензил 4-({4-({4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензоил}амино}сульфонил)-2-нитрофенил)амино} метил)пиперидин-1-карбоксилат;

N-{[3-(аминокарбонил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-бифенил-2-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино] фенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[(5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил} сульфони)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]амино}-3-нитрофенил) сульфони)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[4-(морфолин-4-илсульфонил)фенил]сульфонил} бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)амино]-3-нитрофенил} сульфони)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил} сульфони) бензамид;

N-{[5-бром-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-{[6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-5-(1,3-тиазол-2-ил) пиридин-3-ил]сульфонил} бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({3-циано-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил} сульфони)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({3-циано-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил} сульфони)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({4-[(3,3-диметилбутил)амино]-3-нитрофенил} сульфони)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(1S)-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]амино} фенил) сульфони)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(1R)-1-(гидроксиметил)-2-метилпропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-(4-{(4-метоксифенил)амино}-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;
 N-[(4-{[2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{[4-(4-гидроксифенил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;
 N-{[4-{[2-[4-(аминосульфонил)фенил]этил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[3-(1Н-имидазол-1-ил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(1S)-1-фенилэтил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;
 N-(2-хлор-5-фтор-4-{(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино}фенил)сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]тио}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]тио}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[4-(метилсульфонил)фенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-{[4-(метилсульфонил)фенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{[(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-{(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси}пиридин-3-ил]сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(2-морфолин-4-илэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-(3-нитро-4-{(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)окси])

фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-илбут-2-инил)окси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-этинил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(2-морфолин-4-илэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-циано-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(3-гидрокси-4-метоксифенил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(2,3-дигидро-1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(пиридин-3-иламино)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)-2-(пиридин-3-иламино)бензамид;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)-2-(пиридин-3-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

40 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-

индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{5-циано-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-
(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

5 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-
ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]амино}-3-
нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-
ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-
10 нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-
(4-{[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-
индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-
15 [6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]
сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-
(4-{[(4-циклопропилморфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-
индазол-4-илокси)бензамид;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-
(4-{[(4,4-дифторциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-
4-илокси)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}пиридин-3-ил)
сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-
25 1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

транс-N-({5-хлор-6-[(4-метоксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-
{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-
4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-
30 ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(2,2-дифторэтил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-
нитрофенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-
({5-фтор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-
индазол-4-илокси)бензамид;

35 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-
ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-
ил]амино}фенил)сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-
ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}
40 сульфони́л)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[1-(цианометил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)
сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-
1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-
45 [5-хлор-6-(тетрагидрофуран-3-ил)метокси]пиридин-3-ил]сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-
илокси)бензамид;

транс-N-({5-хлор-6-[(4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-
(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-

индазол-4-илокси)бензамид;

N-[(5-хлор-6-[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]окси)пиридин-3-ил]сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

5 2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-[(5-хлор-6-[(2S)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метокси)пиридин-3-ил]сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-[(5-хлор-6-[(2R)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метокси)пиридин-3-ил]сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

10 N-[(5-хлор-6-[(2S)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метокси)пиридин-3-ил]сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-[(5-хлор-6-[(2R)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метокси)пиридин-3-ил]сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

20 2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(3R)-1-(цианометил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-метоксиэтокси)этил]пирролидин-3-ил]амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

25 2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-диметилглицил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(цианометил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-циклопропилморфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

35 2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(3-нитро-4-{[(4-оксетан-3-илморфолин-2-ил)метил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

N-{[5-хлор-6-({(3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пирролидин-3-ил}окси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({(3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пирролидин-3-ил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метил}

амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

5 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидрофуран-3-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

транс-2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-фтор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

20 N-{[5-хлор-6-({(3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пирролидин-3-ил}метокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-[(5-хлор-6-({(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил}метокси)пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-(1,4-диоксан-2-илметокси)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

35 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1,4-диоксан-2-илметил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

40 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

транс-2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

5 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2R)-4-[2-(2-метоксиэтокси)этил]морфолин-2-ил}метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4,4-дифторциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

10 N-[(4-{[(4-ацетилморфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(метилсульфонил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[6-({4-фтор-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пиперидин-4-ил}метокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(2-тетрагидрофуран-2-илэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

25 транс-2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-цианоциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(4,4-дифторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

30 N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

35 N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(2-тетрагидро-2Н-пиран-4-илэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(1R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенилпропаноил)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ил]амино}пиперидин-1-ил)бензамид;

N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенилпропаноил)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ил]амино}

пиперидин-1-ил)бензамид;

N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенилпропил)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ил]амино})

пиперидин-1-ил)бензамид;

5 N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенилпропил)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ил]амино})пиперидин-1-ил)бензамид;

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]амино}бензил)пиперазин-1-ил]-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-феноксибензамид;

10 4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]амино}бензил)пиперазин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-{4-[2-(3-азабицикло[3.2.2]нон-3-ил)бензил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксибензамид;

15 4-{4-[2-(3-азабицикло[3.2.2]нон-3-ил)бензил]пиперазин-1-ил}-2-фенокси-N-({4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[2-(3-азабицикло[3.2.2]нон-3-ил)бензил]пиперазин-1-ил}-2-фенокси-N-({4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

20 4-{4-[2-(3-азабицикло[3.2.2]нон-3-ил)бензил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-метаноинден-5-ил]бензил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксибензамид;

25 4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-илметил]тиен-2-ил}бензил)пиперазин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-илметил]тиен-2-ил}бензилиден)пиперидин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-

30 феноксибензамид;

4-[4-(3-{5-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-илметил]тиен-2-ил}бензил)пиперазин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксибензамид;

35 N-({5-хлор-6-[(4,4-дифторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({6-[(транс-4-карбамоилциклогексил)метокси]-5-хлорпиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-(4-{[(транс-4-цианоциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[2-(1Н-имидазол-1-ил)этокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

45 N-({5-хлор-6-[(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-фтор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-{[5-хлор-6-(1,4-диоксан-2-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-цианоциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-(трифторметил)фенил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-хлор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-хлор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-циано-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({3-хлор-4-(1,4-диоксан-2-илметокси)фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-[(5-хлор-6-{{(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил}метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{{(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил}метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

метил 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}морфолин-4-карбоксилат;

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамида;

2-{[(4-{[2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамида;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-этил-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(цис-4-этил-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

5-хлор-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

5-хлор-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(цис-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-{[3-хлор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}бензамид;

N-[(3-хлор-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}фенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(цис-1-фтор-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-гидрокси-5-метилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(3-циано-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}фенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-(2-оксаспиро[3.5]нон-7-илметокси)фенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-хлор-6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-илметокси)пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(5-циано-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-({[(2S)-4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил]метил}амино)фенил]сульфонил}бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-нитро-4-({[(2S)-4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил]метил}амино)фенил]сульфонил}бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[транс-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-циано-4-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]фенил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-циано-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)-N-({5-нитро-6-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)бензамид;

2-(1H-бензотриазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

N-({3-хлор-4-[(цис-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({3-хлор-4-[(транс-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(цис-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-[5-хлор-6-{[1-(1,3-тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-[(6-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил} сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)-4-цианопиперидин-1-карбоксамид; и их терапевтически приемлемые соли, пролекарства, соли пролекарств и метаболиты.

Другой вариант воплощения относится к композиции для лечения рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака костного мозга, цервикального рака, хронического лимфоцитарного лейкоза, колоректального рака, эзофагеального рака, гепатоцеллюлярного рака, лимфобластного лейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфоидных опухолей Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланомы, миелогенного лейкоза, миеломы, орального рака, рака яичника, немелкоклеточного рака легкого, хронического лимфоцитарного лейкоза, миеломы, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого или рака селезенки, где указанная композиция включает эксципиент и терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I).

Другой вариант воплощения относится к способу лечения рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака костного мозга, цервикального рака, хронического лимфоцитарного лейкоза, колоректального рака, эзофагеального рака, гепатоцеллюлярного рака, лимфобластного лейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфоидных опухолей Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланомы, миелогенного лейкоза, миеломы, орального рака, рака яичника, немелкоклеточного рака легкого, хронического лимфоцитарного лейкоза, миеломы, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого или рака селезенки у пациента, где указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I).

Другой вариант воплощения относится к способу лечения рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака костного мозга, цервикального рака, хронического лимфоцитарного лейкоза, колоректального рака, эзофагеального рака, гепатоцеллюлярного рака, лимфобластного лейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфоидных опухолей Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланомы, миелогенного лейкоза, миеломы, орального рака, рака яичника, немелкоклеточного рака легкого, хронического лимфоцитарного лейкоза, миеломы, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого или рака селезенки у пациента, где указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества

соединения Формулы (I) и терапевтически эффективного количества одного дополнительного терапевтического средства или более чем одного дополнительного терапевтического средства.

Подробное описание изобретения

Переменные группы в настоящей заявке представлены обозначениями (заглавные буквы с цифровыми и/или буквенными индексами) и могут иметь конкретные воплощения.

Должно быть понятно, что подходящие валентности сохраняются для всех групп и их комбинаций, что одновалентные группы, содержащие более одного атома, представлены слева направо и присоединены через их левые концы, и что двухвалентные группы также представлены слева направо.

Также должно быть понятно, что конкретный вариант воплощения переменной группы в настоящей заявке может быть таким же или отличным от другого конкретного варианта воплощения, имеющего такой же идентификатор.

Термин "алкенил", как он используется в настоящей заявке, означает линейную или разветвленную углеводородную цепь, содержащую от 2 до 10 атомов углерода и содержащую, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь. Термин " C_x-C_y алкил" означает линейную или разветвленную углеводородную цепь, содержащую, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь, содержащую от x до y атомов углерода. Термин " C_3-C_6 алкенил" означает алкенильную группу, содержащую 3-6 атомов углерода. Репрезентативные примеры алкенила включают, но не ограничиваются этим, бута-2,3-диенил, этенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 5-гексенил, 2-гептенил, 2-метил-1-гептенил и 3-деценил.

Термин "алкилен" означает двухвалентную группу, образованную из линейного или разветвленного углеводорода, содержащего от 2 до 4 атомов углерода, и содержит, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь. Термин " C_x-C_y алкилен" означает двухвалентную группу, образованную из линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащую, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь и содержащую от x до y атомов углерода. Репрезентативные примеры алкилена включают, но не ограничиваются этим, $-CH=CH-$ и $-CH_2CH=CH-$.

Термин "алкил", как он используется в настоящей заявке, означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 10 атомов углерода. Термин " C_x-C_y алкил" означает насыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий от x до y атомов углерода. Например " C_1-C_6 алкил" означает насыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 6 атомов углерода. Репрезентативные примеры алкила включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, n -пропил, изопропил, n -бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, n -пентил, изопентил, неопентил, n -гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, n -гептил, n -октил, n -нонил и n -децил.

Термин "алкилен" означает двухвалентную группу, образованную из линейной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи, содержащей от 1 до 10 атомов углерода, например, от 1 до 4 атомов углерода. Термин " C_x-C_y алкилен" означает двухвалентную группу, образованную из линейной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи, содержащей от x до y атомов углерода. Например, " C_2-C_6 алкилен" означает насыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 6 атомов углерода. Репрезентативные примеры алкилена включают, но не

ограничиваются этим, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

Термин "алкинил", как он используется в настоящей заявке, означает углеводородную группу с линейной или разветвленной цепью, содержащую от 2 до 10 атомов углерода и содержащую, по меньшей мере, одну углерод-углеродную тройную связь. Термин "C_x-C_y алкинил" означает углеводородную группу с линейной или разветвленной цепью, содержащую от x до y атомов углерода. Например "C₃-C₆ алкинил" означает углеводородную группу с линейной или разветвленной цепью, содержащую от 3 до 6 атомов углерода и содержащую, по меньшей мере, одну углерод-углеродную тройную связь. Репрезентативные примеры алкинила включают, но не ограничиваются этим, ацетиленил, 1-пропинил, 2-пропинил, 3-бутинил, 2-пентинил и 1-бутинил.

Термин "алкинилен", как он используется в настоящей заявке, означает двухвалентный радикал, образованный из углеводородной группы с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 10 атомов углерода и содержащей, по меньшей мере, одну углерод-углеродную тройную связь.

Термин "арил", как он используется в настоящей заявке, означает фенил.

Термин "циклическая группа", как он используется в настоящей заявке, означает бензол, фенил, фенилен, циклоалкан, циклоалкил, циклоалкилен, циклоалкен, циклоалкенил, циклоалкенилен, циклоалкин, циклоалкинил, циклоалкинилен, гетероарен, гетероарил, гетероциклоалкан, гетероциклоалкил, гетероциклоалкен, гетероциклоалкенил и спироалкил.

Термин "циклоалкилен" или циклоалкил" или "циклоалкан", как он используется в настоящей заявке, означает моноциклическую или связанную мостиковой связью углеводородную кольцевую систему. Моноциклический циклоалкил представляет собой карбоциклическую кольцевую систему, содержащую от трех до десяти атомов углерода, ноль гетероатомов и ноль двойных связей. Примеры моноциклических кольцевых систем включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Моноциклическое кольцо может содержать один или два алкиленовых мостика, каждый из которых состоит из одного, двух или трех атомов углерода, каждый связывает два несмежных атома углерода кольцевой системы. Репрезентативные примеры таких связанных мостиковой связью циклоалкильных кольцевых систем включают, но не ограничиваются этим, бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.1]октан, бицикло[3.2.2]нонан, бицикло[3.3.1]нонан, бицикло[4.2.1]нонан, трицикло[3.3.1.0^{3,7}]нонан (октагидро-2,5-метанопентален или норадамантан) и трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан (адамантан). Моноциклический и связанный мостиковой связью циклоалкил может быть присоединен к исходной молекулярной группе через любой доступный для замещения атом, который содержится в кольцевой системе.

Термин "циклоалкенилен" или "циклоалкенил" или "циклоалкен", как он используется в настоящей заявке, означает моноциклическую или связанную мостиковой связью углеводородную кольцевую систему. Моноциклический циклоалкенил содержит от четырех до десяти атомов углерода и ноль гетероатомов. Четырехчленные кольцевые системы содержат одну двойную связь, пяти- или шести-членные кольцевые системы содержат одну или две двойных связи, семи- или восьми-членные кольцевые системы содержат одну, две или три двойных связи, и девяти- или десятичленные кольца содержат одну, две, три или четыре двойных связи. Репрезентативные примеры моноциклических циклоалкенильных групп включают, но не ограничиваются этим, циклобутенил,

циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Моноциклическое циклоалкенильное кольцо может содержать один или два алкиленовых мостика, каждый из которых состоит из одного, двух или трех атомов углерода, каждый связывает два несмежных атома углерода кольцевой системы. Репрезентативные примеры связанных мостиковой связью циклоалкенильных групп включают, но не ограничиваются этим, бицикло[2.2.1]гепт-2-ен, 4,5,6,7-тетрагидро-3аН-инден, октагидронафталенил и 1,6-дигидро-пентален. Моноциклический и связанный мостиковой связью циклоалкенил может быть присоединен к исходной молекулярной группе через любой доступный для замещения атом, который содержится в кольцевых системах.

Термин "циклоалкин" или "циклоалкинил" или "циклоалкинилен", как он используется в настоящей заявке, означает моноциклическую или связанную мостиковой связью углеводородную кольцевую систему. Моноциклический циклоалкинил содержит восемь или более атомов углерода, ноль гетероатомов и одну или несколько тройных связей. Моноциклическое циклоалкинильное кольцо может содержать один или два алкиленовых мостика, каждый из которых состоит из одного, двух или трех атомов углерода, каждый связывает два несмежных атома углерода кольцевой системы. Моноциклический и связанный мостиковой связью циклоалкинил может быть присоединен к исходной молекулярной группе через любой доступный для замещения атом, который содержится в кольцевых системах.

Термин "гетероарен" или "гетероарил" или "гетероарилен", как он используется в настоящей заявке, означает пятичленное или шестичленное ароматическое кольцо, содержащее, по меньшей мере, один атом углерода и один или более чем один атом, независимо выбранный из азота, кислорода или серы. Гетероарены по настоящему изобретению связаны через любые смежные атомы в кольце, при условии сохранения подходящих валентностей. Репрезентативные примеры гетероарила включают, но не ограничиваются этим, фуранил (включая, но не ограничиваясь этим, фуран-2-ил), имидазолил (включая, но не ограничиваясь этим, 1Н-имидазол-1-ил), изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, 1,3-оксазолил, пиридинил (например, пиридин-4-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил), пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиразолил, пирролил, тетразолил, тиадиазолил, 1,3-тиазолил, тиенил (включая, но не ограничиваясь этим, тиен-2-ил, тиен-3-ил), триазолил и триазинил.

Термин "гетероциклоалкан" или "гетероциклоалкил" или "гетероциклоалкилен", как он используется в настоящей заявке, означает моноциклическое или связанное мостиковой связью трех-, четырех-, пяти-, шести-, семи- или восьмичленное кольцо, содержащее, по меньшей мере, один гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей О, N и S, и ноль двойных связей. Моноциклический и связанный мостиковой связью гетероциклоалкан связан с исходной молекулярной группой через любой доступный для замещения атом углерода или любой доступный для замещения атом азота, содержащиеся в кольцах. Гетероатомы азота и серы в гетероциклических кольцах необязательно могут быть окислены, и атомы азота необязательно могут быть кватернизированы. Репрезентативные примеры гетероциклоалкановых групп включают, но не ограничиваются этим, 8-азабицикло[3.2.1]октан, 3-азабицикло[3.2.2]нонан, морфолинил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, диоксоланил, тетрагидрофуранил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, тетрагидротиенил, тетрагидротиопиранил, оксетанил, пиперазинил, имидазолидинил, азетидин, азепанил, азиридилин, диазепанил, дитиоланил, дитианил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, оксадиазолидинил, оксазолидинил, пиразолидинил, тетрагидротиенил, тиадиазолидинил, тиазолидинил, тиоморфолинил, тритианил и тритианил.

Термин "гетероциклоалкен" или "гетероциклоалкенил" или "гетероциклоалкенилен", как он используется в настоящей заявке, означает моноциклическое или связанное мостиковой связью трех-, четырех-, пяти-, шести-, семи- или восьмичленное кольцо, содержащее, по меньшей мере, один гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей O, N и S, и одну или несколько двойных связей. Моноциклические и связанные мостиковой связью гетероциклоалкены связаны с исходной молекулярной группой через любой доступный для замещения атом углерода или любой доступный для замещения атом азота, содержащиеся в кольцах. Гетероатомы азота и серы в гетероциклических кольцах необязательно могут быть окислены, и атомы азота необязательно могут быть кватернизированы. Репрезентативные примеры гетероциклоалкеновых групп включают, но не ограничиваются этим, 1,4,5,6-тетрагидропиридазинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, дигидропиранил, имидазолинил, изотиазолинил, оксадиазолинил, изоксазолинил, оксазолинил, пиранил, пиразолинил, пирролинил, тиадиазолинил, тиазолинил и тиопиранил.

Термин "фенилен", как он используется в настоящей заявке, означает двухвалентный радикал, образованный путем удаления атома водорода из фенила.

Термин "спироалкил", как он используется в настоящей заявке, означает алкилен, оба конца которого связаны с одним и тем же атомом углерода, и в качестве примера можно указать C₂-спироалкил, C₃-спироалкил, C₄-спироалкил, C₅-спироалкил, C₆-спироалкил, C₇-спироалкил, C₈-спироалкил, C₉-спироалкил и подобные.

Термин "спирогетероалкил", как он используется в настоящей заявке, означает спироалкил, содержащий одну или две CH₂-группы, замещенные независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две CH-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N.

Термин "спирогетероалкенил", как он используется в настоящей заявке, означает спироалкенил, содержащий одну или две CH₂-группы, замещенные независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две CH-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и также означает спироалкенил, содержащий одну или две CH₂-группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две CH-группы, замещенные атомом N.

Термин "спироцикло", как он используется в настоящей заявке, означает два заместителя по одному и тому же атому углерода, которые вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют циклоалкановое, гетероциклоалкановое, циклоалкеновое или гетероциклоалкеновое кольцо.

Термин "C₂-C₅-спироалкил", как он используется в настоящей заявке, означает C₂-спироалкил, C₃-спироалкил, C₄-спироалкил и C₅-спироалкил.

Термин "C₂-спироалкил", как он используется в настоящей заявке, означает эт-1,2-илен, оба конца которого замещают атомы водорода одной и той же CH₂-группы.

Термин "C₃-спироалкил", как он используется в настоящей заявке, означает проп-1,3-илен, оба конца которого замещают атомы водорода одной и той же CH₂-группы.

Термин "C₄-спироалкил", как он используется в настоящей заявке, означает бут-1,4-илен, оба конца которого замещают атомы водорода одной и той же CH₂-группы.

Термин "C₅-спироалкил", как он используется в настоящей заявке, означает пент-

1,5-илен, оба конца которого замещают атомы водорода одной и той же CH_2 -группы.

Термин " C_6 -спироалкил", как он используется в настоящей заявке, означает гекс-1,6-илен, оба конца которого замещают атомы водорода одной и той же CH_2 -группы.

5 Термин "NH защитная группа", как он используется в настоящей заявке, означает трихлорэтоксикарбонил, трибромэтоксикарбонил, бензилоксикарбонил, пара-
нитробензилкарбонил, орто-бромбензилоксикарбонил, хлорацетил, дихлорацетил,
трихлорацетил, трифторацетил, фенилацетил, формил, ацетил, бензоил, трет-
амилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пара-метоксибензилоксикарбонил, 3,4-
10 диметоксибензил-оксикарбонил, 4-(фенилазо)бензилоксикарбонил, 2-фурфурил-
оксикарбонил, дифенилметоксикарбонил, 1,1-диметилпропокси-карбонил,
изопропоксикарбонил, фталоил, сукцинил, аланил, лейцил, 1-адамантилоксикарбонил,
8-хинолилоксикарбонил, бензил, дифенилметил, трифенилметил, 2-нитрофенилтио,
метансульфонил, пара-толуолсульфонил, N,N-диметиламинометил, бензилиден, 2-
15 гидроксibenзилиден, 2-гидрокси-5-хлорбензилиден, 2-гидрокси-1-нафтил-метил, 3-
гидрокси-4-пиридилметил, циклогексилиден, 2-этоксикарбонилциклогексилиден, 2-
этоксикарбонилциклопентилиден, 2-ацетилциклогексилиден, 3,3-диметил-5-оксицикло-
гексилиден, дифенилфосфорил, дибензилфосфорил, 5-метил-2-оксо-2H-1,3-диоксол-4-
ил-метил, триметилсилил, триэтилсилил и трифенилсилил.

20 Термин " $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ защитная группа", как он используется в настоящей заявке, означает метил, этил, н-пропил, изопропил, 1,1-диметилпропил, н-бутил, трет-бутил, фенил,
нафтил, бензил, дифенилметил, трифенилметил, пара-нитробензил, пара-метоксибензил,
бис(пара-метоксифенил)метил, ацетилметил, бензоилметил, пара-нитробензоилметил,
пара-бромбензоилметил, пара-метансульфонилбензоилметил, 2-тетрагидропиранил,
2-тетрагидрофуранил, 2,2,2-трихлор-этил, 2-(триметилсилил)этил, ацетоксиметил,
25 пропионилоксиметил, пивалоилоксиметил, фталимидометил, сукцинимидометил,
циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, метоксиметил,
метоксиэтоксиметил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, бензилоксиметил, метилтиометил,
2-метилтиоэтил, фенилтиометил, 1,1-диметил-2-пропенил, 3-метил-3-бутенил, аллил,
30 триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, диэтилизопропилсилил, трет-
бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, дифенилметилсилил и трет-
бутилметоксифенилсилил.

Термин "OH или SH защитная группа", как он используется в настоящей заявке,
означает бензилоксикарбонил, 4-нитробензилоксикарбонил, 4-бромбензилоксикарбонил,
35 4-метоксибензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, метоксикарбонил,
этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 1,1-диметилпропоксикарбонил,
изопропоксикарбонил, изобутилоксикарбонил, дифенилметоксикарбонил, 2,2,2-
трихлорэтоксикарбонил, 2,2,2-трибромэтоксикарбонил, 2-(триметилсилил)
этоксикарбонил, 2-(фенилсульфонил)этоксикарбонил, 2-(трифенилфосфонио)
этоксикарбонил, 2-фурфурилоксикарбонил, 1-адамантилоксикарбонил,
40 винилоксикарбонил, аллилоксикарбонил, S-бензилтиокарбонил, 4-этокси-1-
нафтилоксикарбонил, 8-хинолилоксикарбонил, ацетил, формил, хлорацетил,
дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, метоксиацетил, феноксиацетил, пивалоил,
бензоил, метил, трет-бутил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, 1,1-диметил-2-
пропенил, 3-метил-3-бутенил, аллил, бензил (фенилметил), пара-метоксибензил, 3,4-
45 диметоксибензил, дифенилметил, трифенилметил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил,
тетрагидротиопиранил, метоксиметил, метилтиометил, бензилоксиметил, 2-
метоксиэтоксиметил, 2,2,2-трихлор-этоксиметил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, 1-

этоксипропил, метансульфонил, пара-толуолсульфонил, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, диэтилизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, дифенилметилсилил и трет-бутилметоксифенилсилил.

Соединения

- 5 Геометрические изомеры могут существовать в соединениях по настоящему изобретению. Соединения по настоящему изобретению могут содержать углерод-углеродные двойные связи или углерод-азотные двойные связи в E- или Z-конфигурации, где термин "E" представляет заместители высшего порядка на противоположных сторонах углерод-углеродной или углерод-азотной двойной связи, и термин "Z"
- 10 представляет заместители высшего порядка на одной и той же стороне углерод-углеродной или углерод-азотной двойной связи, как определяется в соответствии с правилом назначения приоритетов Cahn-Ingold-Prelog. Соединения по настоящему изобретению также могут существовать в виде смеси "E" и "Z" изомеров. Заместители вокруг циклоалкила или гетероциклоалкила обозначены как находящиеся в цис- или
- 15 транс-конфигурации. Кроме того, изобретение предусматривает различные изомеры и их смеси, полученные в результате расстановки заместителей вокруг адамантановой кольцевой системы. Два заместителя вокруг одного кольца в адамантановой кольцевой системе обозначены как находящиеся Z или E относительной конфигурации. Например, см. C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2758-2760 и
- 20 E. L. Eliel and S. H. Wilen. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc.

- Соединения по настоящему изобретению содержат асимметрически замещенные атомы углерода в R- или S-конфигурации, где термины "R" и "S" определены в соответствии с IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry,
- 25 *Pure Appl. Chem.* (1976) 45, 13-10. Соединения, содержащие асимметрически замещенные атомы углерода с равными количествами R- и S-конфигураций, являются рацемическими по этим атомам углерода. Атомам с избытком одной конфигурации относительно другой присваивают конфигурацию, присутствующую в большем количестве, предпочтительно избыточном количестве около 85%-90%, более предпочтительно в
- 30 избыточном количестве около 95%-99%, и еще более предпочтительно в избыточном количестве больше чем около 99%. Соответственно, настоящее изобретение включает рацемические смеси, относительные и абсолютные стереоизомеры и смеси относительных и абсолютных стереоизомеров.

- Соединения по настоящему изобретению, содержащие NH, C(O)OH, OH или SH
- 35 группы, могут содержать присоединенные к ним пролекарство-образующие группы. Пролекарство-образующие группы удаляются посредством метаболических процессов и высвобождают соединения, содержащие свободные группы гидроксила, амина или карбоновой кислоты *in vivo*. Пролекарства являются полезными для регулирования таких фармакокинетических свойств соединений, как растворимость и/или
- 40 гидрофобность, абсорбция в желудочно-кишечном тракте, биодоступность, проникновение в ткани и скорость выведения из организма.

Изотопно-обогащенные или -меченные соединения

- Соединения по настоящему изобретению могут существовать в изотопно-меченной или -обогащенной форме, содержащей один или несколько атомов, имеющих атомную
- 45 массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа наиболее распространенных в природе. Изотопы могут представлять собой радиоактивные или нерадиоактивные изотопы. Изотопы атомов, таких как водород, углерод, фосфор, сера, фтор, хлор и йод, включают, но не ограничиваются этим, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P ,

^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl и ^{125}I . Соединения, которые содержат другие изотопы этих и/или других атомов, включены в объем настоящего изобретения.

В другом варианте воплощения изотопно-меченные соединения содержат изотопы дейтерия (^2H), трития (^3H) или ^{14}C . Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению можно получить общими способами, хорошо известными специалистам в данной области, имеющим среднюю квалификацию. Такие изотопно-меченные соединения удобным образом могут быть получены путем осуществления процедур, раскрытых в Примерах, описанных в настоящей заявке, и в Схемах, путем использования легко доступного изотопно-меченного реагента вместо немеченого реагента. В некоторых случаях соединения можно обработать изотопно-мечеными реагентами для обмена нормального атома на его изотоп, например, водород может быть заменен дейтерием путем воздействия дейтеровой кислоты, такой как $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$. В дополнение к описанному выше, соответствующие процедуры и промежуточные соединения раскрыты, например, в 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); публикациях РСТ WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; патентах США №№ 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; и публикациях патентных заявок США №№ 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416, и 20090082471, такие способы включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению можно использовать в качестве стандартов для определения эффективности ингибиторов Bcl-2 в анализах связывания. Изотоп-содержащие соединения используют в фармацевтических исследованиях для анализа *in vivo* метаболического пути соединений путем определения механизма действия и метаболического пути не меченого изотопом исходного соединения (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Такие метаболические исследования являются важными в разработке безопасных, эффективных терапевтических средств, либо потому что пациенту вводят активное соединение *in vivo*, либо потому что метаболиты, которые образуются из исходного соединения, оказываются токсичными или карциногенными (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).

Кроме того, содержащие нерадиоактивный изотоп лекарственные средства, такие как дейтерированные лекарственные средства, называемые “тяжелыми лекарственными средствами”, можно использовать для лечения заболеваний и состояний, связанных с активностью Bcl-2. Увеличение количества изотопа, присутствующего в соединении, выше его природной распространенности называют обогащением. Примеры количества обогащения включают от около 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 до около 100 мол.%. Замещение вплоть до около 15% нормального атома тяжелым изотопом было осуществлено и поддерживалось в течение от нескольких дней до нескольких недель у млекопитающих, включая грызунов и собак, с минимальными наблюдаемыми неблагоприятными эффектами (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; Czajka D. M. et al., *Am. J. Physiol.* 1961 201: 357). Было обнаружено, что сильное замещение дейтерием вплоть до 15%-23% в жидкостях человека не вызывает токсичности (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)).

Мечение лекарственного средства стабильным изотопом может изменить его физико-химические свойства, такие как рКа и липидную растворимость. Эти эффекты и изменения могут влиять на фармакодинамический ответ молекулы лекарственного средства, если изотопное замещение влияет на область, вовлеченную во взаимодействие лиганд-рецептор. Хотя некоторые физические свойства меченой стабильным изотопом молекулы отличаются от свойств немеченой молекулы, их химические и биологические свойства одинаковы, с одним важным исключением: из-за более высокой массы тяжелого изотопа любая связь с вовлечением тяжелого изотопа и другого атома будет сильнее, чем такая же связь между легким изотопом и тем же атомом. Соответственно, включение изотопа на участке метаболизма или ферментативного преобразования будет замедлять указанные реакции, потенциально изменяя фармакокинетический профиль или эффективность по сравнению с неизотопным соединением.

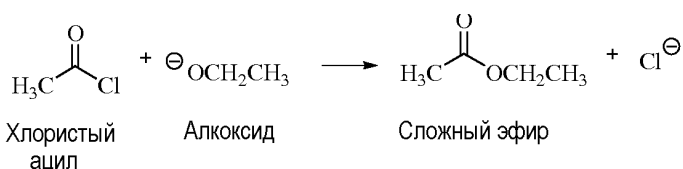
Амиды, сложные эфиры и пролекарства

Пролекарства представляют собой производные активного лекарственного средства, предназначенные для улучшения некоторых указанных нежелательных физических или биологических свойств. Физические свойства обычно представляют собой растворимость (слишком большая или недостаточная липид- или водорастворимость) или соответствующую стабильность, тогда как проблематичные биологические свойства включают слишком быстрый метаболизм или плохую биодоступность, которая может быть связана с физико-химическим свойством.

Пролекарства обычно получают следующим путем: а) образование сложного эфира, сложных гемиэфиров, карбонатных сложных эфиров, нитратных сложных эфиров, амидов, гидроксамовых кислот, карбаматов, иминов, оснований Манниха, фосфатов, фосфатных сложных эфиров и енаминов активного лекарственного средства, б) функционализация лекарственного средства азо, гликозидными, пептидными и эфирными функциональными группами, с) использование аминальных, геми-аминальных, полимерных, солевых, комплексных, фосфорамидных, ацетальных, гемиацетальных и кетальных форм лекарственного средства. Например, см. Andrejus Korolkovas's, "Essentials of Medicinal Chemistry", John Wiley-Interscience Publications, John Wiley and Sons, New York (1988), pp. 97-118, который включен в настоящую заявку во всей его полноте посредством ссылки.

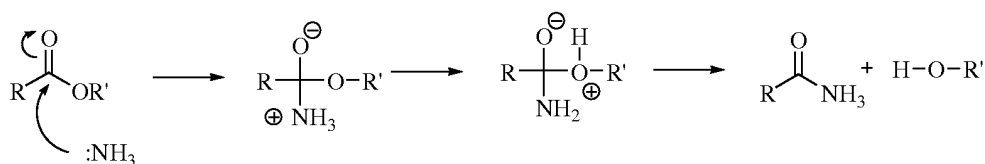
Сложные эфиры можно получить из субстратов Формулы (I), содержащих либо гидроксильную группу, либо карбоксигруппу, общими способами, известными специалистам в данной области. Типичные реакции этих соединений представляют собой замещения с заменой одного из гетероатомов другим атомом, например:

Схема 1



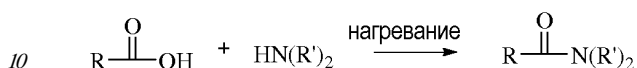
Амиды можно получить из субстратов Формулы (I), содержащих либо аминогруппу, либо карбоксигруппу, аналогичным способом. Сложные эфиры также можно подвергнуть взаимодействию с аминами или аммиаком с образованием амидов.

Схема 2



Другой путь получения амидов из соединений Формулы (I) включает нагревание карбоновых кислот и вместе с аминами.

Схема 3

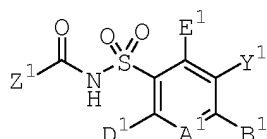


На Схемах 2 и 3, выше, R и R' независимо представляют собой субстраты Формулы (I), алкил или водород.

Подходящие группы для A¹, B¹, D¹, E¹, Y¹ и Z¹ в соединениях Формулы (I) независимо выбраны. Описанные варианты воплощения настоящего изобретения можно объединять. Такое сочетание предусматривается и включено в объем настоящего изобретения.

Например, предусматривается, что варианты воплощения для любого из A¹, B¹, D¹, E¹, Y¹ и Z¹ можно объединять с вариантами воплощения, определенными для любого другого из A¹, B¹, D¹, E¹, Y¹ и Z¹.

Один вариант воплощения настоящего изобретения поэтому относится к соединениям или их терапевтически приемлемым солям, пролекарствам или солям пролекарств, которые являются полезными в качестве селективных ингибиторов одного или более чем одного члена семейства анти-апоптотических белков, соединениям, имеющим формулу (I):



(I),

где

A¹ представляет собой N или C(A²);

один или два или три или каждый из A², B¹, D¹ и E¹ независимо выбран из R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NHSO₂NHR¹ или N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, а остальные независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ или C(O)OR^{1A}; и

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

или

B¹ и Y¹ вместе с атомами, с которыми они связаны, представляют собой имидазол или триазол; и

один или два или каждый из A^2 , D^1 и E^1 независимо выбран из 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 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ или $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, а остальные независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ или $C(O)OR^{1A}$;

R^1 представляет собой R^2 , R^3 , R^4 или R^5 ;

R^{1A} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -алкенил или C_3 - C_6 -алкинил;

R^2 представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{2A} ; R^{2A} представляет собой циклоалкан или гетероциклоалкан;

R^3 представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с бензолом, гетероареном или R^{3A} ; R^{3A} представляет собой циклоалкан или гетероциклоалкан;

R^4 представляет собой циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{4A} ; R^{4A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^5 представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными 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 или I заместителями;

R^6 представляет собой C_2 - C_5 -спироалкил, каждый из которых является незамещенным или замещен заместителем OH, (O), N_3 , CN, CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br, I, NH_2 , $NH(CH_3)$ или $N(CH_3)_2$;

R^{6A} и R^{6B} независимо выбраны из алкила или, вместе с атомом N, с которым они связаны, представляют собой R^{6C} ;

R^{6C} представляет собой азиридин-1-ил, азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил или пиперидин-1-ил, каждый из которых содержит одну CH_2 -группу, которая является незамещенной или замещена O, $C(O)$, CNOH, $CNOCH_3$, S, $S(O)$, SO_2 или NH;

R^7 представляет собой R^8 , R^9 , R^{10} или R^{11} ;

R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{8A} ;

R^{8A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^9 представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{9A} ; R^{9A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{10} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил или C_4 - C_{10} -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{10A} ; R^{10A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{11} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{12} , OR¹², NHR¹², N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

R^{12} представляет собой R^{13} , R^{14} , R^{15} или R^{16} ;

R^{13} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{13A} ; R^{13A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{14} представляет собой гетероарил, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{14A} ; R^{14A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{15} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{15A} ; R^{15A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{16} представляет собой алкил, алкенил или алкинил;

R^{17} представляет собой R^{18} , R^{19} , R^{20} или R^{21} ;

R^{18} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{18A} ; R^{18A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{19} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{19A} ; R^{19A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{20} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил или C_4 - C_{10} -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{20A} ; R^{20A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен,

гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{21} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{22} ,
 5 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 или I заместителями;

R^{22} представляет собой R^{23} , R^{24} или R^{25} ;

R^{23} представляет собой фенил, который является неконденсированным или
 10 конденсирован с ареном, гетероареном или R^{23A} ; R^{23A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{24} представляет собой гетероарен, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{24A} ; R^{24A} представляет собой циклоалкан,
 15 циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{25} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 или NH, и одну
 20 или две CH-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{25A} ; R^{25A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

Z^1 представляет собой R^{26} или R^{27} , каждый из которых замещен заместителем R^{28} ,
 25 R^{29} или R^{30} , каждый из которых замещен заместителем 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} или $N(R^{32})R^{37}$;

R^{26} представляет собой фенил, который является неконденсированным или
 30 конденсирован с ареном или гетероареном;

R^{27} представляет собой гетероарен, который является неконденсированным или конденсирован с ареном или гетероареном;

R^{28} представляет собой фенил, который является неконденсированным или
 35 конденсирован с ареном, гетероареном или R^{28A} ; R^{28A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен

R^{29} представляет собой гетероарил или R^{29A} ; R^{29A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{30} представляет собой циклоалкил или циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо
 40 выбранным O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 или NH, и одну или две CH-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{30A} ;
 45 R^{30A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{31} и R^{31A} независимо представляют собой F, Cl, Br или алкил или взяты вместе с

образованием C₂-C₅-спироалкила;

R³² представляет собой R³³, C(O)R³³ или C(O)OR³³;

R³³ представляет собой R³⁴ или R³⁵;

5 R³⁴ представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с арилом, гетероарилом или R^{34A}; R^{34A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R³⁵ представляет собой алкил, который является незамещенным или замещен
10 заместителем R³⁶;

R³⁶ представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{36A}; R^{36A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

15 R³⁷ представляет собой R³⁸, R³⁹ или R⁴⁰, каждый из которых замещен заместителем F, Cl, Br, I, R⁴¹, OR⁴¹, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹ или SO₂R⁴¹;

R³⁸ представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{38A}; R^{38A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;
20

R³⁹ представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{39A}; R^{39A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

25 R⁴⁰ представляет собой C₃-C₈-циклоалкил или C₄-C₈-циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH₂-группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и
30 каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{40A}; R^{40A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R⁴¹ представляет собой R⁴², R⁴³, R⁴⁴ или R⁴⁵;

35 R⁴² представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{42A}; R^{42A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R⁴³ представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{43A}; R^{43A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;
40

R⁴⁴ представляет собой C₃-C₉-циклоалкил или C₄-C₇-циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH₂-группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и
45 каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{44A}; R^{44A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен,

гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{45} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя независимо выбранными 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 или I заместителями;

R^{46} представляет собой R^{47} , R^{48} или R^{49} ;

R^{47} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{47A} ; R^{47A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{48} представляет собой гетероарил или R^{48A} ; R^{48A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{49} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 или NH , и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N , и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{49A} ; R^{49A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

где группы, представленные как R^{26} и R^{27} , дополнительно замещены одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{50A} , OR^{50A} , SR^{50A} , $S(O)R^{50A}$, SO_2R^{50A} или NHR^{50A} ,

R^{50A} представляет собой R^{51A} , R^{52A} , R^{53A} или R^{54A} ;

R^{51A} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с бензолом, гетероареном или R^{51AA} ,

где R^{51AA} представляет собой циклоалкан, циклоалкен или гетероциклоалкан, гетероциклоалкен,

R^{52A} представляет собой гетероарил;

R^{53A} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил; каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 или NH , и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N , и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{53AA} ;

где R^{53AA} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{54A} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{55AA} , OR^{55AA} , SR^{55AA} , $S(O)R^{55AA}$, SO_2R^{55AA} , NHR^{55AA} , $N(R^{55AA})_2$, $C(O)R^{55AA}$, $C(O)NH_2$, $C(O)$

$\text{NHR}^{55\text{AA}}$, $\text{NHC(O)R}^{55\text{AA}}$, $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{55\text{AA}}$, $\text{NHC(O)OR}^{55\text{AA}}$, SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NHR}^{55\text{AA}}$, $\text{SO}_2\text{N(R}^{55\text{AA}})_2$, NHC(O)NH_2 , $\text{NHC(O)NHR}^{55\text{AA}}$, OH , (O) , C(O)OH , (O) , N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br или I заместителями;

$\text{R}^{55\text{AA}}$ представляет собой алкил, алкенил, алкинил, фенил или гетероарил, или $\text{R}^{56\text{A}}$;

$\text{R}^{56\text{A}}$ представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O , C(O) , CNOH , CNOCH_3 , S , S(O) , SO_2 или NH , и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N ;

где группы, представленные как R^2 , $\text{R}^{2\text{A}}$, R^3 , $\text{R}^{3\text{A}}$, R^4 , $\text{R}^{4\text{A}}$, R^6 , $\text{R}^{6\text{C}}$, R^8 , $\text{R}^{8\text{A}}$, R^9 , R^{10} , $\text{R}^{10\text{A}}$, R^{13} , $\text{R}^{13\text{A}}$, R^{14} , $\text{R}^{14\text{A}}$, R^{15} , $\text{R}^{15\text{A}}$, R^{18} , $\text{R}^{18\text{A}}$, R^{19} , $\text{R}^{19\text{A}}$, R^{20} , $\text{R}^{20\text{A}}$, R^{23} , $\text{R}^{23\text{A}}$, R^{24} , $\text{R}^{24\text{A}}$, R^{25} , $\text{R}^{25\text{A}}$, R^{26} , R^{27} , R^{28} , $\text{R}^{28\text{A}}$, R^{29} , $\text{R}^{29\text{A}}$, R^{30} , $\text{R}^{30\text{A}}$, R^{34} , $\text{R}^{34\text{A}}$, R^{36} , $\text{R}^{36\text{A}}$, R^{38} , $\text{R}^{38\text{A}}$, R^{39} , $\text{R}^{39\text{A}}$, R^{40} , $\text{R}^{40\text{A}}$, R^{42} , $\text{R}^{42\text{A}}$, R^{43} , $\text{R}^{43\text{A}}$, R^{44} , $\text{R}^{44\text{A}}$, R^{47} , $\text{R}^{47\text{A}}$, R^{48} , $\text{R}^{48\text{A}}$, R^{49} и $\text{R}^{49\text{A}}$, независимо являются незамещенными, не имеющими дальнейших замещений, замещенными или дополнительно замещенными одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью независимо выбранными 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} , $\text{N(R}^{50})_2$, C(O)NH_2 , C(O)NHR^{50} , $\text{C(O)N(R}^{50})_2$, C(O)NHOH , C(O)NHOR^{50} , $\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^{50}$, $\text{C(O)NR}^{50}\text{SO}_2\text{R}^{50}$, SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NHR}^{50}$, $\text{SO}_2\text{N(R}^{50})_2$, CF_3 , CF_2CF_3 , C(O)H , C(O)OH , C(N)NH_2 , C(N)NHR^{50} , $\text{C(N)N(R}^{50})_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br или I заместителями;

R^{50} представляет собой R^{51} , R^{52} , R^{53} или R^{54} ;

R^{51} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или $\text{R}^{51\text{B}}$; $\text{R}^{51\text{B}}$ представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{52} представляет собой гетероарил;

R^{53} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O , C(O) , CNOH , CNOCH_3 , S , S(O) , SO_2 или NH , и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N , и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или $\text{R}^{53\text{B}}$;

где $\text{R}^{53\text{B}}$ представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{54} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{55} , OR^{55} , SR^{55} , S(O)R^{55} , SO_2R^{55} , NHR^{55} , $\text{N(R}^{55})_2$, C(O)R^{55} , C(O)NH_2 , C(O)NHR^{55} , NHC(O)R^{55} , $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{55}$, NHC(O)OR^{55} , SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NHR}^{55}$, $\text{SO}_2\text{N(R}^{55})_2$, 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 или I

заместителями;

R^{55} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, фенил, гетероарил или R^{56} ; и где алкил, алкенил, алкинил являются незамещенными или замещены группой OCH_3 ;

и

R^{56} представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N.

Другой вариант воплощения настоящего изобретения относится к соединениям Формулы (I), где

A^1 представляет собой N или $C(A^2)$;

один или два или три или каждый из A^2 , B^1 , D^1 и E^1 независимо выбран из 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 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ или $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, а остальные независимо выбраны из H, F, Cl,

Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ или $C(O)OR^{1A}$; и

Y^1 представляет собой H, CN, NO₂, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, R^{17} , OR^{17} , $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17} , NH₂, NHR^{17} , $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ или $NHSO_2R^{17}$;

или

B^1 и Y^1 вместе с атомами, с которыми они связаны, представляют собой имидазол или триазол; и

один или два или каждый из A^2 , D^1 и E^1 независимо выбран из 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 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ или $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, а остальные независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ или $C(O)OR^{1A}$;

R^1 представляет собой R^2 , R^3 , R^4 или R^5 ;

R^{1A} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -алкенил или C_3 - C_6 -алкинил;

R^2 представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{2A} ; R^{2A} представляет собой циклоалкан или гетероциклоалкан;

R^3 представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с бензолом, гетероареном или R^{3A} ; R^{3A} представляет собой циклоалкан или гетероциклоалкан;

R^4 представляет собой циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, каждый из которых является неконденсированным или

конденсирован с ареном, гетероареном или R^{4A} ; R^{4A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^5 представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является
 5 незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными 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 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$,
 10 OH , (O) , $C(O)OH$, (O) , N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br или I заместителями;

R^6 представляет собой C_2 - C_5 -спироалкил, каждый из которых является незамещенным или замещен заместителем OH , (O) , N_3 , CN , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br , I , NH_2 , $NH(CH_3)$ или
 15 $N(CH_3)_2$;

R^{6A} и R^{6B} независимо выбраны из алкила или, вместе с атомом N , с которым они связаны, представляют собой R^{6C} ;

R^{6C} представляет собой азиридин-1-ил, азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил или
 20 пиперидин-1-ил, каждый из которых содержит одну CH_2 -группу, которая является незамещенной или замещена O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 или NH ;

R^7 представляет собой R^8 , R^9 , R^{10} или R^{11} ;

R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным или
 25 конденсирован с ареном, гетероареном или R^{8A} ;

R^{8A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^9 представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или
 30 конденсирован с ареном, гетероареном или R^{9A} ; R^{9A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{10} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил или C_4 - C_{10} -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или
 35 замещены независимо выбранным O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 или NH , и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N , и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{10A} ; R^{10A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;
 40

R^{11} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными 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 ,
 45 CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br или I заместителями;

R^{12} представляет собой R^{13} , R^{14} , R^{15} или R^{16} ;

R^{13} представляет собой фенил, который является неконденсированным или

конденсирован с ареном, гетероареном или R^{13A} ; R^{13A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{14} представляет собой гетероарил, каждый из которых является

5 неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{14A} ; R^{14A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{15} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован
10 с ареном, гетероареном или R^{15A} ; R^{15A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{16} представляет собой алкил, алкенил или алкинил;

R^{17} представляет собой R^{18} , R^{19} , R^{20} или R^{21} ;

15 R^{18} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{18A} ; R^{18A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{19} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{19A} ; R^{19A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{20} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил или C_4 - C_{10} -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или
25 замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{20A} ; R^{20A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

30 R^{21} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{22} , OR²², NHR²², N(R^{22})₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R^{22})₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

35 R^{22} представляет собой R^{23} , R^{24} или R^{25} ;

R^{23} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{23A} ; R^{23A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

40 R^{24} представляет собой гетероарен, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{24A} ; R^{24A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

45 R^{25} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и

каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{25A} ; R^{25A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

Z^1 представляет собой R^{26} или R^{27} , каждый из которых замещен заместителем R^{28} , R^{29} или R^{30} , каждый из которых замещен заместителем 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} или $N(R^{32})R^{37}$;

R^{26} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном или гетероареном;

R^{27} представляет собой гетероарен, который является неконденсированным или конденсирован с ареном или гетероареном;

R^{28} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{28A} ; R^{28A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен

R^{29} представляет собой гетероарил или R^{29A} ; R^{29A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{30} представляет собой циклоалкил или циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две CH-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{30A} ; R^{30A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{31} и R^{31A} независимо представляют собой F, Cl, Br или алкил или взяты вместе с образованием C₂-C₅-спироалкила;

R^{32} представляет собой R^{33} , $C(O)R^{33}$ или $C(O)OR^{33}$;

R^{33} представляет собой R^{34} или R^{35} ;

R^{34} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с арилом, гетероарилом или R^{34A} ; R^{34A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{35} представляет собой алкил, который является незамещенным или замещен заместителем R^{36} ;

R^{36} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{36A} ; R^{36A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{37} представляет собой R^{38} , R^{39} или R^{40} , каждый из которых замещен заместителем F, Cl, Br, I, R^{41} , OR^{41} , NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41} , $S(O)R^{41}$ или SO_2R^{41} ;

R^{38} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{38A} ; R^{38A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{39} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{39A} ; R^{39A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{40} представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или C_4 - C_8 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{40A} ; R^{40A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{41} представляет собой R^{42} , R^{43} , R^{44} или R^{45} ;

R^{42} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{42A} ; R^{42A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{43} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{43A} ; R^{43A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{44} представляет собой C_3 - C_9 -циклоалкил или C_4 - C_7 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{44A} ; R^{44A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{45} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя независимо выбранными R^{46} , OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R^{46})₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R^{46})₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

R^{46} представляет собой R^{47} , R^{48} или R^{49} ;

R^{47} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{47A} ; R^{47A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{48} представляет собой гетероарил или R^{48A} ; R^{48A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{49} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном,

гетероареном или R^{49A} ; R^{49A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

где группы, представленные как R^{26} и R^{27} , дополнительно замещены группой OR^{50A} ;

R^{50A} представляет собой R^{51A} ;

R^{51A} представляет собой фенил, который конденсирован с гетероареном;

где группы, представленные как $R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A}, R^9, R^{10}, R^{10A}, R^{13}, R^{13A}, R^{14}, R^{14A}, R^{15}, R^{15A}, R^{18}, R^{18A}, R^{19}, R^{19A}, R^{20}, R^{20A}, R^{23}, R^{23A}, R^{24}, R^{24A}, R^{25}, R^{25A}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{28A}, R^{29}, R^{29A}, R^{30}, R^{30A}, R^{34}, R^{34A}, R^{36}, R^{36A}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40}, R^{40A}, R^{42}, R^{42A}, R^{43}, R^{43A}, R^{44}, R^{44A}, R^{47}, R^{47A}, R^{48}, R^{48A}, R^{49}$ и R^{49A} , независимо являются незамещенными, не имеющими дальнейших замещений, замещенными или дополнительно замещенными одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью независимо выбранными $R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, S(O)R^{50}, SO_2R^{50}, C(O)R^{50}, CO(O)R^{50}, OC(O)R^{50}, OC(O)OR^{50}, NH_2, NHR^{50}, N(R^{50})_2, C(O)NH_2, C(O)NHR^{50}, C(O)N(R^{50})_2, C(O)NHOH, C(O)NHOR^{50}, C(O)NHSO_2R^{50}, C(O)NR^{50}SO_2R^{50}, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, SO_2N(R^{50})_2, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH_2, C(N)NHR^{50}, C(N)N(R^{50})_2, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br$ или I заместителями;

R^{50} представляет собой R^{51}, R^{52}, R^{53} или R^{54} ;

R^{51} представляет собой фенил, который является неконденсированным или

конденсирован с ареном, гетероареном или R^{51B} ; R^{51B} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{52} представляет собой гетероарил;

R^{53} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным $O, C(O), CNOH, CNOCH_3, S, S(O), SO_2$ или NH , и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N , и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{53B} ;

где R^{53B} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{54} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными $R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, S(O)R^{55}, SO_2R^{55}, NHR^{55}, N(R^{55})_2, C(O)R^{55}, C(O)NH_2, C(O)NHR^{55}, NHC(O)R^{55}, NHSO_2R^{55}, NHC(O)OR^{55}, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, SO_2N(R^{55})_2, NHC(O)NH_2, NHC(O)NHR^{55}, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br$ или I заместителями;

R^{55} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, фенил, гетероарил или R^{56} ; и

где алкил, алкенил, алкинил являются незамещенными или замещены группой OCH_3 ;

и

R^{56} представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N.

A^1 представляет собой N или C(A^2);

один или два или три или каждый из A^2 , B^1 , D^1 и E^1 независимо выбран из 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 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ или $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, а остальные независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ или C(O)OR^{1A}; и

Y^1 представляет собой H, CN, NO₂, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, R^{17} , OR^{17} , $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17} , NH₂, NHR^{17} , $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ или $NHSO_2R^{17}$;

или

B^1 и Y^1 вместе с атомами, с которыми они связаны, представляют собой имидазол или триазол; и

один или два или каждый из A^2 , D^1 и E^1 независимо выбран из 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 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ или $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, а остальные независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ или C(O)OR^{1A};

R^1 представляет собой R^2 , R^3 , R^4 или R^5 ;

R^{1A} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -алкенил или C_3 - C_6 -алкинил;

R^2 представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{2A} ; R^{2A} представляет собой циклоалкан или гетероциклоалкан;

R^3 представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с бензолом, гетероареном или R^{3A} ; R^{3A} представляет собой циклоалкан или гетероциклоалкан;

R^4 представляет собой циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{4A} ; R^{4A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^5 представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными 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 , $\text{SO}_2\text{N(R}^7)_2$, NHC(O)NH_2 , NHC(O)NHR^7 , $\text{NHC(O)CH(CH}_3\text{)NHC(O)CH(CH}_3\text{)NH}_2$, $\text{NHC(O)CH(CH}_3\text{)NHC(O)CH(CH}_3\text{)NHR}^1$, OH , (O) , C(O)OH , (O) , N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br или I заместителями;

R^6 представляет собой C_2 - C_5 -спироалкил, каждый из которых является незамещенным или замещен заместителем OH , (O) , N_3 , CN , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br , I , NH_2 , $\text{NH(CH}_3\text{)}$ или $\text{N(CH}_3\text{)}_2$;

R^{6A} и R^{6B} независимо выбраны из алкила или, вместе с атомом N , с которым они связаны, R^{6C} ;

R^{6C} представляет собой азиридин-1-ил, азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил или пиперидин-1-ил, каждый из которых содержит одну CH_2 -группу, которая является незамещенной или замещена O , C(O) , CNOH , CNOCH_3 , S , S(O) , SO_2 или NH ;

R^7 представляет собой R^8 , R^9 , R^{10} или R^{11} ;

R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{8A} ;

R^{8A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^9 представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{9A} ; R^{9A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{10} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил или C_4 - C_{10} -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O , C(O) , CNOH , CNOCH_3 , S , S(O) , SO_2 или NH , и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N , и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{10A} ; R^{10A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{11} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{12} , OR^{12} , NHR^{12} , $\text{N(R}^{12})_2$, C(O)NH_2 , C(O)NHR^{12} , $\text{C(O)N(R}^{12})_2$, OH , (O) , C(O)OH , N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br или I заместителями;

R^{12} представляет собой R^{13} , R^{14} , R^{15} или R^{16} ;

R^{13} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{13A} ; R^{13A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{14} представляет собой гетероарил, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{14A} ; R^{14A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{15} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или

гетероциклоалкен, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{15A} ; R^{15A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{16} представляет собой алкил, алкенил или алкинил;

R^{17} представляет собой R^{18} , R^{19} , R^{20} или R^{21} ;

R^{18} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{18A} ; R^{18A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{19} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{19A} ; R^{19A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{20} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил или C_4 - C_{10} -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{20A} ; R^{20A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{21} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{22} , OR²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

R^{22} представляет собой R^{23} , R^{24} или R^{25} ;

R^{23} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{23A} ; R^{23A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{24} представляет собой гетероарен, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{24A} ; R^{24A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{25} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{25A} ; R^{25A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

Z^1 представляет собой R^{26} или R^{27} , каждый из которых замещен заместителем R^{28} , R^{29} или R^{30} , каждый из которых замещен заместителем F, Cl, Br, I, CH₂R³⁷, CH(R³¹)(R³⁷), C(R³¹)(R^{31A})(R³⁷), C(O)R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, NHR³⁷ или N(R³²)R³⁷;

R^{26} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном или гетероареном;

R^{27} представляет собой гетероарен, который является неконденсированным или конденсирован с ареном или гетероареном;

R^{28} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{28A} ; R^{28A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{29} представляет собой гетероарил или R^{29A} ; R^{29A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{30} представляет собой циклоалкил или циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две CH-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{30A} ; R^{30A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{31} и R^{31A} независимо представляют собой F, Cl, Br или алкил или взяты вместе с образованием C₂-C₅-спироалкила;

R^{32} представляет собой R^{33} , C(O) R^{33} или C(O)OR³³;

R^{33} представляет собой R^{34} или R^{35} ;

R^{34} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с арилом, гетероарилом или R^{34A} ; R^{34A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{35} представляет собой алкил, который является незамещенным или замещен заместителем R^{36} ;

R^{36} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{36A} ; R^{36A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{37} представляет собой R^{38} , R^{39} или R^{40} , каждый из которых замещен заместителем F, Cl, Br, I, R^{41} , OR⁴¹, NHR⁴¹, N(R^{41})₂, NHC(O)OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹ или SO₂R⁴¹;

R^{38} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{38A} ; R^{38A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{39} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{39A} ; R^{39A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{40} представляет собой C₃-C₈-циклоалкил или C₄-C₈-циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну

или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{40A}; R^{40A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R⁴¹ представляет собой R⁴², R⁴³, R⁴⁴ или R⁴⁵;

R⁴² представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{42A}; R^{42A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R⁴³ представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{43A}; R^{43A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R⁴⁴ представляет собой C₃-C₉-циклоалкил или C₄-C₇-циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две СН₂-группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{44A}; R^{44A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R⁴⁵ представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя независимо выбранными R⁴⁶, OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

R⁴⁶ представляет собой R⁴⁷, R⁴⁸ или R⁴⁹;

R⁴⁷ представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{47A}; R^{47A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R⁴⁸ представляет собой гетероарил или R^{48A}; R^{48A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R⁴⁹ представляет собой C₃-C₆-циклоалкил или C₄-C₆-циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две СН₂-группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{49A}; R^{49A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

где группы, представленные как R²⁶ и R²⁷, дополнительно замещены одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{50A}, OR^{50A}, SR^{50A}, S(O)R^{50A}, SO₂R^{50A} или NHR^{50A};

R^{50A} представляет собой R^{51A}, R^{52A}, R^{53A} или R^{54A};

R^{51A} представляет собой фенил, который является неконденсированным или

конденсирован с бензолом, гетероареном или R^{51AA} ,

где R^{51AA} представляет собой циклоалкан, циклоалкен или гетероциклоалкан, гетероциклоалкен,

5 R^{52A} представляет собой гетероарил;

R^{53A} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил; каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну
10 или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{53AA} ;

где R^{53AA} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

15 R^{54A} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{55AA} , OR^{55AA}, SR^{55AA}, S(O)R^{55AA}, SO₂R^{55AA}, NHR^{55AA}, N(R^{55AA})₂, C(O)R^{55AA}, C(O)NH₂, C(O)NHR^{55AA}, NHC(O)R^{55AA}, NH₂SO₂R^{55AA}, NHC(O)OR^{55AA}, SO₂NH₂, SO₂NHR^{55AA},
20 SO₂N(R^{55AA})₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR^{55AA}, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

25 R^{55AA} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, фенил или гетероарил, или R^{56A} ;

R^{56A} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две
30 СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N;

где группы, представленные как $R^2, R^3, R^4, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A}, R^9, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{34}, R^{36}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{47}, R^{48}$
и R^{49} , независимо являются незамещенными, не имеющими дальнейших замещений,
35 замещенными или дополнительно замещенными одним или двумя или тремя или четырьмя или пятью независимо выбранными $R^{50AA}, R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, S(O)R^{50}, SO_2R^{50}, C(O)R^{50}, CO(O)R^{50}, OC(O)R^{50}, OC(O)OR^{50}, NH_2, NHR^{50}, N(R^{50})_2, C(O)NH_2, C(O)NHR^{50}, C(O)N(R^{50})_2, C(O)NHOH, C(O)NHOR^{50}, C(O)NHSO_2R^{50}, C(O)NR^{50}SO_2R^{50}, SO_2NH_2, SO_2$
40 $NHR^{50}, SO_2N(R^{50})_2, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH_2, C(N)NHR^{50}, C(N)N(R^{50})_2, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br$ или I заместителями;

R^{50AA} представляет собой спироциклил;

45 R^{50} представляет собой R^{51}, R^{52}, R^{53} или R^{54} ;

R^{51} представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{51B} ; R^{51B} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{52} представляет собой гетероарил;

R^{53} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или
 5 замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N, и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{53B} ;

10 где R^{53B} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

R^{54} представляет собой алкил, алкенил или алкинил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{55} ,
 15 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), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

20 R^{55} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, фенил, гетероарил или R^{56} ;
 где алкил, алкенил, алкинил являются незамещенными или замещены группой OCH₃;

и

R^{56} представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или C_4 - C_6 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или
 25 замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ или NH, и одну или две СН-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N.

В одном варианте воплощения Формулы (I)

30 A^1 представляет собой N или $C(A^2)$;

один или два или три или каждый из A^2 , B^1 , D^1 и E^1 независимо выбран из R^1 , OR^1 , SR^1 , SO_2R^1 , $NHC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$ или $C(O)NHR^1$, а остальные независимо выбраны из H, F, Cl, Br или I;

35 Y^1 представляет собой H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R^{17} , $NHC(O)R^{17}$ или $C(O)NH_2$;

R^1 представляет собой R^2 , R^3 , R^4 или R^5 ;

R^2 представляет собой фенил;

R^3 представляет собой гетероарил;

40 R^4 представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с R^{4A} ; R^{4A} представляет собой циклоалкан;

R^5 представляет собой алкил или алкинил, каждый из которых является
 45 незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^6 , R^7 , OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $N(R^7)_2$, OH, CN, CF₃, F, Cl, Br или I заместителями;

R^6 представляет собой C_2 - C_5 -спироалкил;

R^7 представляет собой R^8 , R^9 , R^{10} или R^{11} ;

R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с R^{8A} ;

5 R^{8A} представляет собой гетероциклоалкан;

R^9 представляет собой гетероарил;

10 R^{10} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, S(O), SO_2 или NH, и одну или две CH-группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N; и каждый из которых является неконденсированным или конденсирован с гетероареном;

15 R^{11} представляет собой алкил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными OR^{12} , F, Cl, Br или I заместителями;

R^{12} представляет собой R^{16} ;

R^{16} представляет собой алкил;

20 R^{17} представляет собой R^{19} или R^{21} ;

R^{19} представляет собой гетероарил, который является неконденсированным или конденсирован с ареном, гетероареном или R^{19A} ; R^{19A} представляет собой циклоалкан, циклоалкен, гетероциклоалкан или гетероциклоалкен;

25 R^{21} представляет собой алкинил;

Z^1 представляет собой R^{26} , каждый из которых замещен заместителем R^{30} , каждый из которых замещен заместителем F, Cl, Br, I, CH_2R^{37} или $CH(R^{31})(R^{37})$;

30 R^{26} представляет собой фенил;

R^{30} представляет собой циклоалкил, каждый содержащий две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены группой NH;

R^{31} и R^{31A} независимо представляют собой алкил;

35 R^{37} представляет собой R^{38} , R^{39} или R^{40} , каждый из которых замещен заместителем F, Cl, Br, I, NHR^{41} или R^{41} ;

R^{38} представляет собой фенил;

R^{39} представляет собой гетероарил;

40 R^{40} представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил или C_4 - C_8 -циклоалкенил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 или NH;

R^{41} представляет собой R^{42} , R^{43} или R^{44} ;

45 R^{42} представляет собой фенил;

R^{43} представляет собой гетероарил;

R^{44} представляет собой C_3 - C_9 -циклоалкил или C_4 - C_7 -циклоалкенил, каждый из

которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным NH , и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N , и каждый из которых является

неконденсированным или конденсирован с $\text{R}^{44\text{A}}$; $\text{R}^{44\text{A}}$ представляет собой циклоалкан;

где группа, представленная как R^{26} , дополнительно замещена одним или двумя или тремя независимо выбранными $\text{R}^{50\text{A}}$, $\text{OR}^{50\text{A}}$, $\text{SR}^{50\text{A}}$, $\text{S(O)R}^{50\text{A}}$, $\text{SO}_2\text{R}^{50\text{A}}$ или $\text{NHR}^{50\text{A}}$;

$\text{R}^{50\text{A}}$ представляет собой $\text{R}^{51\text{A}}$, $\text{R}^{52\text{A}}$ или $\text{R}^{54\text{A}}$;

$\text{R}^{51\text{A}}$ представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с бензолом, гетероареном или $\text{R}^{51\text{AA}}$;

где $\text{R}^{51\text{AA}}$ представляет собой гетероциклоалкан;

$\text{R}^{52\text{A}}$ представляет собой гетероарил;

$\text{R}^{54\text{A}}$ представляет собой алкил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными $\text{R}^{55\text{AA}}$ или $\text{OR}^{55\text{AA}}$;

$\text{R}^{55\text{AA}}$ представляет собой фенил;

где группы, представленные как R^2 , R^3 , R^4 , $\text{R}^{4\text{A}}$, R^6 , R^8 , $\text{R}^{8\text{A}}$, R^9 , R^{10} , R^{19} , R^{26} , R^{30} , R^{38} ,

R^{39} , R^{40} , R^{42} , R^{43} , R^{44} и $\text{R}^{44\text{A}}$, независимо являются незамещенными, не имеющими дальнейших замещений, замещенными или дополнительно замещенными одним или

двумя или тремя или четырьмя или пятью независимо выбранными R^{50} , OR^{50} , SR^{50} , S

$(\text{O})\text{R}^{50}$, SO_2R^{50} , C(O)R^{50} , CO(O)R^{50} , NH_2 , NHR^{50} , C(O)NH_2 , $\text{C(O)N(R}^{50})_2$, SO_2NH_2 , OH ,

(O) , CN , CF_3 , OCF_3 , F , Cl , Br или I заместителями;

R^{50} представляет собой R^{51} , R^{52} или R^{54} ;

R^{51} представляет собой фенил, который является неконденсированным или

конденсирован с ареном, гетероареном или $\text{R}^{51\text{B}}$; $\text{R}^{51\text{B}}$ представляет собой гетероциклоалкан;

R^{52} представляет собой гетероарил;

R^{53} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным O , и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N ;

R^{54} представляет собой алкил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^{55} , OR^{55} , $\text{N(R}^{55})_2$, OH , CN , F , Cl , Br или I заместителями; и

R^{55} представляет собой алкил или фенил;

где алкил является незамещенным или замещен группой OCH_3 ; и

R^{56} представляет собой C_3 - C_8 -циклоалкил, каждый из которых содержит одну или две CH_2 -группы, которые являются незамещенными или замещены независимо выбранным NH , и одну или две CH -группы, которые являются незамещенными или замещены атомом N .

В одном варианте воплощения Формулы (I) R^1 представляет собой R^2 , R^3 , R^4 или R^5 .
В другом варианте воплощения Формулы (I) R^1 представляет собой R^2 , и R^2 представляет собой фенил.

5 В одном варианте воплощения Формулы (I) R^1 представляет собой R^3 , и R^3 представляет собой гетероарил. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^3 представляет собой триазалил.

В одном варианте воплощения Формулы (I) R^1 представляет собой R^4 . В другом
10 варианте воплощения Формулы (I) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой циклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой циклогексил. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой гетероциклоалкил. В другом варианте
15 воплощения Формулы (I) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой 8-азабицикло[3.2.1]октан, азетидинил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил, тетрагидропиранил или тетрагидротиофенил. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой
20 гетероциклоалкенил. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой тетрагидропиридазинил.

В одном варианте воплощения Формулы (I) R^1 представляет собой R^5 . В другом варианте воплощения Формулы (I) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой
25 алкил или алкинил. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил, который является незамещенным. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил, который замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^6 , R^7 , OR^7 ,
30 SR^7 , SO_2R^7 , $N(R^7)_2$, OH, CN, CF_3 , F, Cl, Br или I заместителями. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил, который замещен группой R^7 .

35 В одном варианте воплощения Формулы (I) R^7 представляет собой R^8 , R^9 , R^{10} или R^{11} . В другом варианте воплощения Формулы (I) R^7 представляет собой R^8 , и R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсирован с R^{8A} , и R^{8A} представляет собой гетероциклоалкан. В другом варианте воплощения
40 Формулы (I) R^7 представляет собой R^8 , и R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^7 представляет собой R^9 , и R^9 представляет собой гетероарил. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^7 представляет собой R^9 , и R^9 представляет собой фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, тетразолил, тиазолил, тиофенил, триазинил или 1,2,3-триазолил. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^7
45 представляет собой R^9 , и R^9 представляет собой пиридинил, тиазолил, имидазоил и

1,2,3-триазилил. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой C_3 -, C_6 -, C_7 - или C_{10} -циклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой циклопропил, циклогексил, бицикло[2.2.1]гептанил или адамантанил. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидро-2Н-пиранил, 1,2-дигидропиридинил, пиранил, пиридин-1(Н)-ил, пирролидинил, оксетанил, тиоморфолинил, имидазолидинил, тетрагидротииофенил, диоксоланил, тетрагидротииопиранил, диоксанил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридинил или тетрагидрофуранил. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидро-2Н-пиранил, 1,2-дигидропиридинил, пирролидинил, оксетанил, тиоморфолинил, имидазолидинил, тетрагидротииофенил, диоксоланил, тетрагидротииопиранил, диоксанил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридинил или тетрагидрофуранил. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который является незамещенным или замещен. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который является незамещенным. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который является замещенным. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными OR^{12} , F, Cl, Br или I заместителями. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^7 представляет собой R^{11} , R^{11} представляет собой алкил, который замещен группой OR^{12} , R^{12} представляет собой R^{16} , и R^{16} представляет собой алкил.

В одном варианте воплощения Формулы (I) R^{17} представляет собой R^{19} или R^{21} . В другом варианте воплощения Формулы (I) R^{17} представляет собой R^{19} , и R^{19} представляет собой гетероарил. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^{17} представляет собой R^{19} , и R^{19} представляет собой тиазолил. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^{17} представляет собой R^{21} , и R^{21} представляет собой алкинил. В другом варианте воплощения Формулы (I) R^{17} представляет собой R^{21} , и R^{21} представляет собой этинил.

Еще один вариант воплощения относится к соединениям, имеющим формулу I, которые представляют собой следующие соединения:

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-((4-((тетрагидро-

2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

2-(бензилокси)-4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонилбензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-

5 2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(2-фенилэтокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(фенилтио)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(фенилтио)-N-((4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенилсульфонил)бензамид;

10 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(фенилтио)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(фенилсульфонил)бензамид;

4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-
15 2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(фенилсульфинил)бензамид;

2-бензил-4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенилсульфонил)бензамид;

2-бензил-4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

20 2-бензил-4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(2-фенилэтил)бензамид;

2-(бензиламино)-4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-

25 4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенилсульфонилбензамид;

2-анилино-4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

2-анилино-4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

30 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метокси-N-((3-нитро-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-((4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-
35 ((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-5-илокси)-N-(((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индазол-5-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)
бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илокси)бензамид;

45 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-
((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-
6-илокси)бензамид;

4-((4-((4'-хлор-4-(пирролидин-1-илметил)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-

(1H-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-пирролидин-1-илэтил)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((1-циклопентилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)-3-изобутилпиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(2,4-диоксо-3-азабицикло(3.2.0)гепт-3-ил)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(4-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(3,3-диметил-2-оксоазетидин-1-ил)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(4-нитро-2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-((2-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-(((1-этилпирролидин-2-ил)метил)амино)карбонил)-4-метоксифенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-нафтилокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2-нафтилокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(2-нафтилокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2-нафтилокси)-N-((4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(хинолин-7-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(хинолин-6-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(изохинолин-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(изохинолин-5-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(хинолин-6-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)

пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-6-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(изохинолин-7-илокси)-N-
5 ((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(изохинолин-7-илокси)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси) бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
15 индол-5-илокси)-N-(((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)
бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси) бензамид;

20 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-(((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)

25 бензамид;
4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилщиклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси) бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-
30 ((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1H-индол-4-илокси)
бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-
35 ((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-метоксифенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-метилфенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

40 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-
((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)
сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)

45 сульфонил)бензамид;
4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

N-((3-((хлор(дифтор)метил)сульфонил)-4-((3-(диметиламино)пропил)амино)фенил)сульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-метоксифенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4,4-диметил-2-(4-(трифторметил)фенил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4,4-диметил-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4,4-диметил-2-(3-(трифторметил)фенил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(3-фторфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-фторфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

N-((3-((хлор(дифтор)метил)сульфонил)-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)сульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(феноксиметил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(пиридин-3-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(пиридин-3-илокси)-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(((1R)-3-(диметиламино)-1-((фенилтио)метил)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-(пиридин-4-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(пиридин-3-илокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(пиридин-4-илокси)бензамид;

бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-(((4-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

5 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(3-(диметиламино)пропокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

10 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(((4-((4-(диметиламино)-1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

15 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

5-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-1,1'-бифенил-2-карбоксамид;

20 5-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-1,1'-бифенил-2-карбоксамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

25 4-(4-((4'-хлор-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-

30 феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(3-(диметиламино)пропокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

35 4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

40 4-(4-((4'-хлор-4-(3-(диметиламино)пропокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

45 феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)

-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)

-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

5 4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксiben-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)

10 сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

15 4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

20 4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)

25 сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-3-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

30 4-(4-((4'-хлор-3-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

35 4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

40 4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((1-(2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)сульфонил)-2-

45 феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-пирролидин-1-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диизопропиламино)этокси)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,3-дигидро-1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклоокт-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклопент-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклопент-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклоокт-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклопент-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((2-(диметиламино)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((4-(диметиламино)бутил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((1-(хинолин-8-илсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксiben-N-((4-((1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-((4-((1-(хинолин-8-илсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(((1S)-3-(диметиламино)-1-тиен-2-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((тиен-2-илметил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-((4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(2-нафтилокси)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((2-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)этил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((2-(пиридин-2-илокси)этил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((2-пиридин-4-илэтил)амино)фенил)сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-циано-4-((3-(диметиламино)пропил)амино)фенил)сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((1-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-((4-((4-метилпиперазин-1-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-(1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

N-((4-((4-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-

индол-5-илокси)-N-(4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;
 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(3S)-тетрагидро-2Н-пиран-3-илметил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(3R)-тетрагидро-2Н-пиран-3-илметил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-(3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил)сульфонил)бензамид;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-3-фтор-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-(4-{[1-(метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-3-фтор-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-(3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил)сульфонил)бензамид;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

N-[(4-{[(3S,4R)-1-бензил-3-гидроксипиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

25 N-[(4-{[(4-аминотетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-(4-{[4-(метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(4-{[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[1-(3-гидроксипропил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-[4-(4'-хлор-3-[3-(диметиламино)пропил]-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-(3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[1-(3-гидроксипропил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-

индол-5-илокси)бензамид;

4-{4-[(4'-хлор-4-морфолин-4-ил-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

5 4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-({[4-(диэтиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-({[4-(диметиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-({[4-(диэтиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

20 4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-({[4-(диметиламино)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

N-({4-[(2-аминоциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

30 4-[4-({4'-хлор-4-[3-(диметиламино)проп-1-инил]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(4,4,4-трифторбутил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-({[2-(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(1,3-тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-гидроксиэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-({[1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-

индол-4-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(4,4,4-трифторбутил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-гидроксиэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[3-(3-оксопиперазин-1-ил)пропил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[3-(3-оксопиперазин-1-ил)пропил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[1-(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[1-(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(1-морфолин-4-ил)циклогексил]метил}амино)-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(1,3-тиазол-2-ил)метил]пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(1,3-тиазол-4-ил)метил]пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-({[4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-(4-{[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-(4-{[1-(3-фторпропил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

N-[4-({[4-аминотетрагидро-2Н-пиран-4-ил]метил}амино)-3-нитрофенил)сульфонил]-4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-(4-{[(1-гидроксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-(4-{[4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-(4-{[4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2-гидрокси-1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-({1-[2-(1Н-пиразол-1-ил)этил]пиперидин-4-ил}амино)фенил}сульфонил)бензамид;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-(метиламино)-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-(метиламино)-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

45 4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-морфолин-4-ил]циклогекс-1-ен-1-ил}метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

N-[(4-{[(1-аминоциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[(1R)-1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[(1S)-1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(циклогексилметил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)

бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-(морфолин-4-иламино)-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-3-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-(морфолин-4-иламино)-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)фенил}сульфонил)

бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(3-метилоксетан-3-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метоксициклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[3-(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-

(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(2-оксопиперидин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(2-пиридин-4-ил)этил]амино}фенил)сульфонил)бензамид;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-морфолин-4-ил-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[4-(4-метоксипиперидин-1-ил)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-пирролидин-1-илциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(3-оксопиперазин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

20 4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(1,1-диоксидотетрагидротие-3-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1,1-диоксидотетрагидротие-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино]-3-(трифторметил)фенил}сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(3-оксопиперазин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-(пиперидин-1-иламино)фенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[3-нитро-4-(пиперидин-1-иламино)фенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1,3-тиазол-5-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(2-тетрагидро-2Н-пиран-4-илэтил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(трифторметокси)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(4-{[3-(метилсульфонил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[3-(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[3-нитро-4-(2-тетрагидро-2Н-пиран-4-илэтил)фенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-(1,4-диоксан-2-илметокси)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1,1-диоксидотетрагидротиен-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(трифторметокси)этил]амино}фенил)сульфонил]

бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{[(2,2-дифторэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-(4-{[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-(4-{[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{[(4,4-дифторциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)

15 бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]метил}

20 пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-(3-нитро-4-{[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[4-{[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]карбонил}фенил)сульфонил]бензамид;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-(4-{[(2-метоксиэтил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(4-гидроксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(4-гидроксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-(2-тетрагидро-2Н-пиран-4-илэтокси)фенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-(4-{[(2-метоксиэтил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}

45 сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-(4-{[3-(метилсульфонил)пропокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-метоксипропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(3-метоксипропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2-цианоэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2-цианоэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(3R)-4-гидрокси-1-адамантил]метил}амино)-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(цис-4-гидрокси-1-адамантил]метил}амино)-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3,3,3-трифторпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3,3,3-трифторпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

20 N-({5-бром-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1,1-диоксидотетрагидротиен-3-ил)метил]амино}-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-(метиламино)-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

N-({5-бром-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

35 4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6-изопропоксипиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)-5-(1,3-тиазол-2-ил)пиридин-3-ил}сульфонил)бензамид;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]карбонил}фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-циано-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

45 N-({4-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-

илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{[1,4-диоксан-2-илметил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

10 N-(4-{[1-ацетилпиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(4-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

15 4-(4-{[4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}бензамид;

20 4-{4-[(5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[(5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}бензамид;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-{[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]карбонил}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

45 N-({5-бром-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(2-морфолин-4-илэтил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]

фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{5-циано-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-
индол-5-илокси)бензамид;

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-5-илокси)-N-(4-{[1-метилпиперидин-4-ил]окси}-3-нитрофенил}сульфонил)
бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-5-илокси)-N-(4-{[1-метилпиперидин-4-ил]метокси}-3-нитрофенил}сульфонил)
10 бензамид;

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил]метил}
пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-(3-нитро-4-{(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)
амино}фенил}сульфонил)бензамид;

бензил 4-({[4-({[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}
15 пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензоил]амино}сульфонил)-2-нитрофенил]амино}
метил)пиперидин-1-карбоксилат;

N-{[3-(аминокарбонил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}-4-
(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-5-илокси)бензамид;

20 4-(4-{[4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-5-илокси)-N-(3-нитро-4-{[1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил]амино}
фенил}сульфонил)бензамид;

4-4-{[5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-5-
илокси)-N-(3-нитро-4-{[1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил]амино}фенил)
25 сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-5-илокси)-N-[(4-{[1-метил-1Н-имидазол-5-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]
сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
30 индол-5-илокси)-N-{[4-(морфолин-4-илсульфонил)фенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-
илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
35 индол-5-илокси)-N-(4-{[4-морфолин-4-илциклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)
бензамид;

N-{[5-бром-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{
[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-
4-илокси)бензамид;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-4-илокси)-N-{[6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-5-(1,3-тиазол-2-ил)
пиридин-3-ил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{3-циано-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-
45 4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{3-циано-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-
5-илокси)бензамид;

- 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{4-[(3,3-диметилбутил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[
(4-{[(1S)-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-
5 индол-5-илокси)бензамид;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]амино}фенил)
сульфонил]бензамид;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[
10 (4-{[(1R)-1-(гидроксиметил)-2-метилпропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-
индол-5-илокси)бензамид;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метоксифенил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;
- N-[(4-{[2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-
15 хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-
илокси)бензамид;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]амино}фенил)
сульфонил]бензамид;
- 20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{4-[(4-гидроксифенил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;
- N-{[4-({2-[4-(аминосульфонил)фенил]этил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-4-(4-{
[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-
5-илокси)бензамид;
- 25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[
(4-{[3-(1Н-имидазол-1-ил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-
илокси)бензамид;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(1S)-1-фенилэтил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;
- 30 N-({2-хлор-5-фтор-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-4-
(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-5-илокси)бензамид;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-5-илокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]тио}-3-нитрофенил)сульфонил]
35 бензамид;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-4-илокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]тио}-3-нитрофенил)сульфонил]
бензамид;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
40 индол-5-илокси)-N-{[4-(метилсульфонил)фенил]сульфонил}бензамид;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-4-илокси)-N-{[4-(метилсульфонил)фенил]сульфонил}бензамид;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{4-[(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-
45 индол-5-илокси)бензамид;
- 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{5-циано-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-
(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(2-морфолин-4-илэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)окси]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-илбут-2-инил)окси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-этинил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(2-морфолин-4-илэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-циано-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(3-гидрокси-4-метоксифенил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(2,3-дигидро-1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(пиридин-3-иламино)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)-2-(пиридин-3-иламино)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)-2-(пиридин-3-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-(4-{[4-(морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-{(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино}фенил)сульфонил)бензамид;

N-(5-хлор-6-{(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси}пиридин-3-ил)сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-(5-хлор-6-{(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси}пиридин-3-ил)сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(5-циано-6-{(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси}пиридин-3-ил)сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{[4-(фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[6-{(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси}-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{[(4-циклопропилморфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{[(4,4-дифторциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-(5-хлор-6-{[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}пиридин-3-ил)сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

транс-N-(5-хлор-6-{(4-метоксициклогексил)метокси}пиридин-3-ил)сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-{[4-(2,2-дифторэтил)морфолин-2-ил]метил}амино}-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{5-фтор-6-{(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси}пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-{(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино}фенил)сульфонил)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[1-(цианометил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидрофуран-3-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

транс-N-({5-хлор-6-[(4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-[(5-хлор-6-{[(2R)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[(2R)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(3R)-1-(цианометил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-метоксиэтокси)этил]пирролидин-3-ил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-диметилглицил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(цианометил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-циклопропилморфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(3-нитро-4-{[(4-оксетан-3-илморфолин-2-ил)метил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

N-{[5-хлор-6-((3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пирролидин-3-ил)окси]пиридин-3-ил}сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-((3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пирролидин-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил}сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-((2R)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил)метил}амино]-3-нитрофенил}сульфонил}бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-((2S)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил)метил}амино]-3-нитрофенил}сульфонил}бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидрофуран-3-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

транс-2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-фтор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

N-{[5-хлор-6-((3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пирролидин-3-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-(1,4-диоксан-2-илметокси)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1,4-диоксан-2-илметил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

транс-2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2R)-4-[2-(2-метоксиэтокси)этил]морфолин-2-ил}метил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4,4-дифторциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

N-[(4-{[(4-ацетилморфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-(метилсульфонил)морфолин-2-ил)метил]амино)-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({6-[(4-фтор-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пиперидин-4-ил}метокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-хлор-6-(2-тетрагидрофуран-2-илэтокси)пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

транс-2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-цианоциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(4,4-дифторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-*N*-{[5-циано-6-(2-тетрагидро-2*H*-пиран-4-илэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1*H*-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1*H*-индол-5-илокси)-*N*-[(4-{[(1*R*,5*S*)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенилпропаноил)[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ил]амино}пиперидин-1-ил)бензамид;

N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенилпропаноил)[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ил]амино}пиперидин-1-ил)бензамид;

N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенилпропил)[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ил]амино}пиперидин-1-ил)бензамид;

N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенилпропил)[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ил]амино}пиперидин-1-ил)бензамид;

4-[4-(2-{[(1*R*,5*S*)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]амино}бензил)пиперазин-1-ил]-*N*-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-феноксибензамид;
4-[4-(2-{[(1*R*,5*S*)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]амино}бензил)пиперазин-1-ил]-*N*-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-{4-[2-(3-азабицикло[3.2.2]нон-3-ил)бензил]пиперазин-1-ил}-*N*-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-{4-[2-(3-азабицикло[3.2.2]нон-3-ил)бензил]пиперазин-1-ил}-2-фенокси-*N*-({4-[(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[2-(3-азабицикло[3.2.2]нон-3-ил)бензил]пиперазин-1-ил}-2-фенокси-*N*-({4-[(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[2-(3-азабицикло[3.2.2]нон-3-ил)бензил]пиперазин-1-ил}-*N*-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-(4-{2-[(4*R*,7*S*)-2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1*H*-4,7-метаноинден-5-ил]бензил}пиперазин-1-ил)-*N*-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-[4-(2-{5-[(1*R*,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-илметил]тиен-2-ил}бензил)пиперазин-1-ил]-*N*-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-[4-(2-{5-[(1*R*,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-илметил]тиен-2-ил}бензилиден)пиперидин-1-ил]-*N*-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксибензамид;

4-[4-(3-{5-[(1*R*,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-илметил]тиен-2-ил}бензил)пиперазин-1-ил]-*N*-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксибензамид;

N-({5-хлор-6-[(4,4-дифторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1*H*-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({6-[(транс-4-карбамоилциклогексил)метокси]-5-хлорпиридин-3-ил}сульфонил)-

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(транс-4-цианоциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[2-(1Н-имидазол-1-ил)этокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-фтор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-{[5-хлор-6-(1,4-диоксан-2-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-цианоциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-(трифторметил)фенил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-хлор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-хлор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(

{3-циано-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-{[3-хлор-4-(1,4-диоксан-2-илметокси)фенил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

метил 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}морфолин-4-карбоксилат;

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамида;

2-{[(4-{[2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамида;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-этил-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(цис-4-этил-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

5-хлор-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

5-хлор-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(цис-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-хлор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}бензамид;

N-[(3-хлор-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}фенил)сульфонил]-

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(цис-1-фтор-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-гидрокси-5-метилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-({[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-({[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-({[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-

{4-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[3-циано-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}фенил]сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-(2-оксаспиро[3.5]нон-7-илметокси)фенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(5-циано-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-({[(2S)-4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил]метил}амино)фенил]сульфонил}бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-нитро-4-({[(2S)-4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил]метил}амино)фенил]сульфонил}бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[транс-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-циано-4-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]фенил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-циано-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-({5-нитро-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

N-({3-хлор-4-[(цис-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({3-хлор-4-[(транс-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(цис-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(5-хлор-6-{[1-(1,3-тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

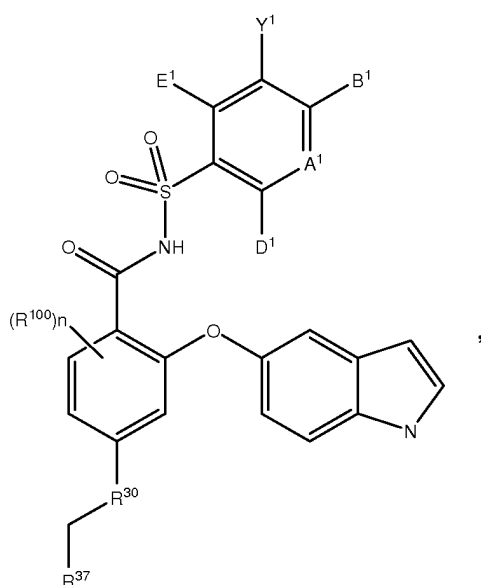
4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(6-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)-4-цианопиперидин-1-карбоксамид; и их терапевтически приемлемые соли, пролекарства, соли пролекарств и метаболиты.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединения Формулы (II):



(II)

и их терапевтически приемлемые соли, пролекарства, соли пролекарств и метаболиты,

где A^1 , B^1 , D^1 , E^1 , Y^1 , R^{30} и R^{37} имеют значения, определенные выше для Формулы (I), n имеет значение 0, 1, 2 или 3; описан ряд заместителей на R^{26} , и R^{100} имеет такое же значение, как описано для заместителей на R^{26} .

В одном варианте воплощения Формулы (II) A^1 представляет собой N. В другом варианте воплощения Формулы (II) A^1 представляет собой $C(A^2)$. В другом варианте воплощения Формулы (II) A^1 представляет собой $C(A^2)$, и A^2 представляет собой H.

В одном варианте воплощения Формулы (II) B^1 представляет собой R^1 , OR^1 , SR^1 , SO_2R^1 , $NHC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$ или $C(O)NHR^1$. В другом варианте воплощения Формулы (II) B^1 представляет собой NHR^1 . В другом варианте воплощения Формулы (II) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, и A^2 представляет собой H. В другом варианте воплощения Формулы (II) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N, и A^2 представляет собой H. В другом варианте воплощения Формулы (II) B^1 представляет собой OR^1 . В другом варианте воплощения Формулы (II) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, и A^2 представляет собой H. В другом варианте воплощения Формулы (II) B^1 представляет собой OR^1 . В другом варианте воплощения Формулы (II) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N, и A^2 представляет собой H.

В одном варианте воплощения Формулы (II) D^1 и E^1 представляют собой H. В другом варианте воплощения Формулы (II) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, A^2 представляет собой H, и D^1 и E^1 представляют собой H. В другом варианте воплощения Формулы (II) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N, A^2 представляет собой H, и D^1 и E^1 представляют собой H. В другом варианте воплощения Формулы (II) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, A^2 представляет собой H, и D^1 и E^1 представляют собой H. В другом варианте воплощения Формулы (II) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N, A^2 представляет собой H, и D^1 и E^1 представляют собой H.

В одном варианте воплощения Формулы (II) Y^1 представляет собой H, CN, NO_2 , F, Cl, Br, I, CF_3 , R^{17} , $NHC(O)R^{17}$ или $C(O)NH_2$. В другом варианте воплощения Формулы (II) Y^1 представляет собой NO_2 . В другом варианте воплощения Формулы (II) Y^1 представляет собой Cl. В другом варианте воплощения Формулы (II) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, A^2 представляет собой H, D^1 и E^1 представляют собой H, и Y^1 представляет собой NO_2 . В другом варианте воплощения Формулы (II) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N, A^2 представляет собой H, D^1 и E^1 представляют собой H, и Y^1 представляет собой NO_2 . В другом варианте воплощения Формулы (II) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1

представляет собой $C(A^2)$, A^2 представляет собой H , D^1 и E^1 представляют собой H , и Y^1 представляет собой Cl . В другом варианте воплощения Формулы (II) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N , A^2 представляет собой H , D^1 и E^1 представляют собой H , и Y^1 представляет собой Cl .

В одном варианте воплощения Формулы (II) R^1 представляет собой R^2 , R^3 , R^4 или R^5 . В другом варианте воплощения Формулы (II) R^1 представляет собой R^2 , и R^2 представляет собой фенил.

В одном варианте воплощения Формулы (II) R^1 представляет собой R^3 , и R^3 представляет собой гетероарил. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^3 представляет собой триазол.

В одном варианте воплощения Формулы (II) R^1 представляет собой R^4 . В другом варианте воплощения Формулы (II) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой циклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой циклогексил. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой гетероциклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой 8-азабицикло[3.2.1]октан, азетидинил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил, тетрагидропиранил или тетрагидротиофенил. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой гетероциклоалкенил. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой тетрагидропиридазинил.

В одном варианте воплощения Формулы (II) R^1 представляет собой R^5 . В другом варианте воплощения Формулы (II) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил или алкинил. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил, который является незамещенным. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил, который замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^6 , R^7 , OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $N(R^7)_2$, OH , CN , CF_3 , F , Cl , Br или I заместителями. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил, который замещен группой R^7 .

В одном варианте воплощения Формулы (II) R^7 представляет собой R^8 , R^9 , R^{10} или R^{11} . В другом варианте воплощения Формулы (II) R^7 представляет собой R^8 , и R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсированным с R^{8A} , и R^{8A} представляет собой гетероциклоалкан. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^7 представляет собой R^8 , и R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^7 представляет собой R^9 , и R^9 представляет собой гетероарил. В другом варианте

воплощения Формулы (II) R^7 представляет собой R^9 , и R^9 представляет собой фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-оксадиазоил, 1,2,5-оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, тетразолил, тиазолил, тиофенил, триазинил или 1,2,3-триазолил. В другом варианте воплощения

5 Формулы (II) R^7 представляет собой R^9 , и R^9 представляет собой пиридинил, тиазолил, имидазоил и 1,2,3-триазолил. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил. В другом варианте

10 воплощения Формулы (II) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой C_3 -, C_6 -, C_7 - или C_{10} -циклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой циклопропил, циклогексил, бицикло

15 [2.2.1]гептанил или адамантанил. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидро-2Н-пиранил, 1,2-дигидропиридинил, пиранил, пиридин-1(Н)-ил, пирролидинил, оксетанил, тиоморфолинил, имидазолидинил, тетрагидротиофенил, диоксоланил, тетрагидротиопиранил, диоксанил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]

20 пиридинил или тетрагидрофуранил. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидро-2Н-пиранил, 1,2-дигидропиридинил, пирролидинил, оксетанил, тиоморфолинил, имидазолидинил, тетрагидротиофенил, диоксоланил,

25 тетрагидротиопиранил, диоксанил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридинил или тетрагидрофуранил. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который является незамещенным или замещен. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^7 представляет собой R^{11} , и

30 R^{11} представляет собой алкил, который является незамещенным. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который является замещенным. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который замещен одним или

35 двумя или тремя независимо выбранными OR^{12} , F, Cl, Br или I заместителями. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^7 представляет собой R^{11} , R^{11} представляет собой алкил, который замещен группой OR^{12} , R^{12} представляет собой R^{16} , и R^{16} представляет собой алкил.

40 В одном варианте воплощения Формулы (II) R^{17} представляет собой R^{19} или R^{21} . В другом варианте воплощения Формулы (II) R^{17} представляет собой R^{19} , и R^{19} представляет собой гетероарил. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^{17} представляет собой R^{19} , и R^{19} представляет собой тиазолил. В другом варианте

45 воплощения Формулы (II) R^{17} представляет собой R^{21} , и R^{21} представляет собой алкинил. В другом варианте воплощения Формулы (II) R^{17} представляет собой R^{21} , и R^{21} представляет собой этинил.

Еще один вариант воплощения относится к соединениям, имеющим формулу II,

которые представляют собой следующие соединения:

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((1-циклопентилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид,

5 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

15 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

20 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

25 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

N-((3-((хлор(дифтор)метил)сульфонил)-4-((3-(диметиламино)пропил)амино)фенил)сульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

30 N-((3-((хлор(дифтор)метил)сульфонил)-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)сульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

35 4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

40 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

45 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

5 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(3-(диметиламино)пропокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

10 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(((4-(диметиламино)-1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

15 4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

20 4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-3-(2-морфолин-4-илэтоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

25 4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

30 4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

35 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,3-дигидро-1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

40 4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-(трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

45 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-(трифторметил)фенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-циано-4-((3-(диметиламино)пропил)амино)фенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

5 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((3-нитро-4-((1-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-((4-((4-метилпиперазин-1-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}фенил)сульфонил)бензамид;

15 транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-ил)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(3S)-тетрагидро-2Н-пиран-3-ил]метил}амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(3R)-тетрагидро-2Н-пиран-3-ил]метил}амино}фенил)сульфонил]бензамид;

25 4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-3-фтор-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-3-фтор-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил)бензамид;

N-[(4-{[(3S,4R)-1-бензил-3-гидроксипиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

40 N-[(4-{[(4-аминотетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-5-фтор-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-5-

фтор-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[1-(3-гидроксипропил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[4-(диэтиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[4-(диметиламино)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]метил}амино]-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

N-({4-[(2-аминоциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[2-(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)этил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(1,3-тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(4,4,4-трифторбутил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[3-(3-оксопиперазин-1-ил)пропил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[1-(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-

2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(1-морфолин-4-илциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(1,3-тиазол-2-илметил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(1,3-тиазол-4-илметил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[1-(3-фторпропил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

25 N-[(4-{[(4-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(1-гидроксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2-гидрокси-1-тетрагидро-2H-пиран-4-илэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-({1-[2-(1H-пиразол-1-ил)этил]пиперидин-4-ил}амино)фенил}сульфонил)бензамид;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({[4-(метиламино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-морфолин-4-илциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

N-[(4-{[(1-аминоциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(циклогексилметил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{{4-(морфолин-4-иламино)-3-нитрофенил}сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-3-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{{3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)фенил}сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(3-метилоксетан-3-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метоксициклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[3-(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(2-оксопиперидин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(2-пиридин-4-илэтил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-морфолин-4-ил-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[4-(4-метоксипиперидин-1-ил)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-пирролидин-1-илциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(3-оксопиперазин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(1,1-диоксидотетрагидротиен-3-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(1,1-диоксидотетрагидротиен-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-(трифторметил)фенил]сульфонил}бензамид;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[3-нитро-4-(пиперидин-1-иламино)фенил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1,3-тиазол-5-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(2-тетрагидро-2Н-пиран-4-илэтил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-(2-тетрагидро-2Н-пиран-4-илэтил)фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[1,4-диоксан-2-илметокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(трифторметокси)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2,2-дифторэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4,4-дифторциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]карбонил}фенил)сульфонил]бензамид;

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-гидроксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-гидроксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]

40 бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-метоксипропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2-цианоэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({

[4-({[(3R)-4-гидрокси-1-адамантил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(3R)-4-гидрокси-1-адамантил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3,3,3-трифторпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-(метиламино)-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

N-{[5-бром-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6-изопропоксипиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}

сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-{[6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)-5-(1,3-тиазол-2-ил)пиридин-3-ил]сульфонил}бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(2-метоксиэтил)амино]карбонил}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

N-({4-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(4-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1,4-диоксан-2-илметил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}

сульфонил)бензамид;

4-(4-{[4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)фенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[(5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[(5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-{[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]карбонил}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

N-({5-бром-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(2-морфолин-4-илэтил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-циано-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

бензил 4-({4-({4-({4-({[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензоил}амино}сульфонил)-2-нитрофенил}амино}метил)пиперидин-1-карбоксилат;

N-({3-(аминокарбонил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[(5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-(морфолин-4-илсульфонил)фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-

илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-циано-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(3,3-диметилбутил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-([4-{[(1S)-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]амино}фенил)

15 сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-([4-{[(1R)-1-(гидроксиметил)-2-метилпропил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метоксифенил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

20 N-[(4-{[2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-гидроксифенил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

30 N-{[4-({2-[4-(аминосульфонил)фенил]этил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-([4-{[3-(1Н-имидазол-1-ил)пропил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(1S)-1-фенилэтил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

N-({2-хлор-5-фтор-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]тио}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-(метилсульфонил)фенил}сульфонил)бензамид;

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-

{5-циано-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(2-морфолин-4-илэтоксипиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

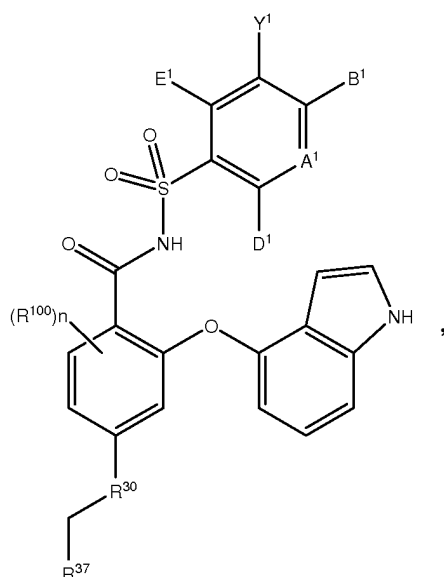
4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)окси]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-илбут-2-инил)окси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(3-гидрокси-4-метоксифенил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(1R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид; и их терапевтически приемлемые соли, пролекарства, соли пролекарств и метаболиты.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединения Формулы (III):



(III)

и их терапевтически приемлемые соли, пролекарства, соли пролекарств и метаболиты, где A^1 , B^1 , D^1 , E^1 , Y^1 , R^{30} и R^{37} имеют значения, определенные выше для Формулы (I), n имеет значение 0, 1, 2 или 3; описан ряд заместителей на R^{26} , и R^{100} имеет такое же значение, как описано для заместителей на R^{26} .

В одном варианте воплощения Формулы (III) A^1 представляет собой N. В другом варианте воплощения Формулы (III) A^1 представляет собой $C(A^2)$. В другом варианте воплощения Формулы (III) A^1 представляет собой $C(A^2)$, и A^2 представляет собой H.

В одном варианте воплощения Формулы (III) B^1 представляет собой R^1 , OR^1 , SR^1 , SO_2R^1 , $NHC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$ или $C(O)NHR^1$. В другом варианте воплощения Формулы (III) B^1 представляет собой NHR^1 . В другом варианте воплощения Формулы (III) B^1

представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, и A^2 представляет собой H . В другом варианте воплощения Формулы (III) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N , и A^2 представляет собой H . В другом варианте воплощения Формулы (III) B^1 представляет собой OR^1 . В другом варианте воплощения Формулы (III) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, и A^2 представляет собой H . В другом варианте воплощения Формулы (III) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N , и A^2 представляет собой H .

В одном варианте воплощения Формулы (III) D^1 и E^1 представляют собой Н. В другом варианте воплощения Формулы (III) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, A^2 представляет собой Н, и D^1 и E^1 представляют собой Н. В другом варианте воплощения Формулы (III) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N, A^2 представляет собой Н, и D^1 и E^1 представляют собой Н. В другом варианте воплощения Формулы (III) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, A^2 представляет собой Н, и D^1 и E^1 представляют собой Н. В другом варианте воплощения Формулы (III) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N, A^2 представляет собой Н, и D^1 и E^1 представляют собой Н.

В одном варианте воплощения Формулы (III) Y^1 представляет собой H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R¹⁷, NHC(O)R¹⁷ или C(O)NH₂. В другом варианте воплощения Формулы (III) Y^1 представляет собой NO₂. В другом варианте воплощения Формулы (III) Y^1 представляет собой Cl. В другом варианте воплощения Формулы (III) B¹ представляет собой NHR¹, и A¹ представляет собой C(A²), A² представляет собой H, D¹ и E¹ представляют собой H, и Y¹ представляет собой NO₂. В другом варианте воплощения Формулы (III) B¹ представляет собой NHR¹, и A¹ представляет собой C(A²) или N, A² представляет собой H, D¹ и E¹ представляют собой H, и Y¹ представляет собой NO₂. В другом варианте воплощения Формулы (III) B¹ представляет собой OR¹, и A¹ представляет собой C(A²), A² представляет собой H, D¹ и E¹ представляют собой H, и Y¹ представляет собой Cl. В другом варианте воплощения Формулы (III) B¹ представляет собой OR¹, и A¹ представляет собой C(A²) или N, A² представляет собой H, D¹ и E¹ представляют собой H, и Y¹ представляет собой Cl.

В одном варианте воплощения Формулы (III) R^1 представляет собой R^2 , R^3 , R^4 или R^5 . В другом варианте воплощения Формулы (III) R^1 представляет собой R^2 , и R^2 представляет собой фенил.

В одном варианте воплощения Формулы (III) R^1 представляет собой R^3 , и R^3 представляет собой гетероарил. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^3 представляет собой триазилил.

В одном варианте воплощения Формулы (III) R^1 представляет собой R^4 . В другом

варианте воплощения Формулы (III) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой циклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой циклогексил. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой гетероциклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой 8-азабицикло[3.2.1]октан, азетидинил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил, тетрагидропиранил или тетрагидротиофенил. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой гетероциклоалкенил. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой тетрагидропиридазинил.

В одном варианте воплощения Формулы (III) R^1 представляет собой R^5 . В другом варианте воплощения Формулы (III) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил или алкинил. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил, который является незамещенным. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил, который замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^6 , R^7 , OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $N(R^7)_2$, OH , CN , CF_3 , F , Cl , Br или I заместителями. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил, который замещен группой R^7 .

В одном варианте воплощения Формулы (III) R^7 представляет собой R^8 , R^9 , R^{10} или R^{11} . В другом варианте воплощения Формулы (III) R^7 представляет собой R^8 , и R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсированным с R^{8A} , и R^{8A} представляет собой гетероциклоалкан. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^7 представляет собой R^8 , и R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^7 представляет собой R^9 , и R^9 представляет собой гетероарил. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^7 представляет собой R^9 , и R^9 представляет собой фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, тетразолил, тиазолил, тиофенил, триазинил или 1,2,3-триазолил. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^7 представляет собой R^9 , и R^9 представляет собой пиридинил, тиазолил, имидазолил и 1,2,3-триазолил. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой C_3 -, C_6 -, C_7 - или C_{10} -циклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой циклопропил, циклогексил, бицикло[2.2.1]гептан или адамантан. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^7

представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидро-2Н-пиранил, 1,2-дигидропиридинил, пиранил, пиридин-1(Н)-ил, пирролидинил, оксетанил, тиоморфолинил, имидазолидинил, тетрагидротииофенил, диоксоланил, тетрагидротииопиранил, диоксанил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридинил или тетрагидрофуранил. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидро-2Н-пиранил, 1,2-дигидропиридинил, пирролидинил, оксетанил, тиоморфолинил, имидазолидинил, тетрагидротииофенил, диоксоланил, тетрагидротииопиранил, диоксанил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридинил или тетрагидрофуранил. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который является незамещенным или замещен. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который является незамещенным. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который является замещенным. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными OR^{12} , F, Cl, Br или I заместителями. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^7 представляет собой R^{11} , R^{11} представляет собой алкил, который замещен группой OR^{12} , R^{12} представляет собой R^{16} , и R^{16} представляет собой алкил.

В одном варианте воплощения Формулы (III) R^{17} представляет собой R^{19} или R^{21} . В другом варианте воплощения Формулы (III) R^{17} представляет собой R^{19} , и R^{19} представляет собой гетероарил. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^{17} представляет собой R^{19} , и R^{19} представляет собой тиазолил. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^{17} представляет собой R^{21} , и R^{21} представляет собой алкинил. В другом варианте воплощения Формулы (III) R^{17} представляет собой R^{21} , и R^{21} представляет собой этинил.

Еще один вариант воплощения относится к соединениям, имеющим формулу (III), которые представляют собой следующие соединения:

4-(4-((4'-хлор-4-(пирролидин-1-илметил)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-пирролидин-1-илэтил)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

5 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-((3-(диметиламино)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

10 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

15 4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((3-морфолин-4-илпропил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид;

2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-метоксифенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)

20 сульфонил)бензамид;

4-(4-((4,4-диметил-2-(4-(трифторметил)фенил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

25 4-(4-((4,4-диметил-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4,4-диметил-2-(3-(трифторметил)фенил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

30 4-(4-((2-(3-фторфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-фторфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)

35 бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

40 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-илпропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

45 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-

индол-4-илокси)-N-((4-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(3-(диметиламино)пропокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид;

5 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

10 4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолин-4-ил)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

15 4-(4-((4'-хлор-3-(2-морфолин-4-ил)этоксид)-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

20 4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-ил)пропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклоокт-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-ил)пропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

25 4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклопент-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((3-пирролидин-1-ил)пропил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклопент-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

30 4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклоокт-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

35 4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклопент-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

40 4-(4-(1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид;

N-((4-((4-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид;

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-

индол-4-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-[(4-{[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[1-(3-гидроксипропил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид;

4-[4-({4'-хлор-3-[3-(диметиламино)пропил]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[(4'-хлор-4-морфолин-4-ил-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2H-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[4-(диметиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[4-(диэтиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-ил)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-[4-({4'-хлор-4-[3-(диметиламино)проп-1-инил]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(4,4,4-трифторбутил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-гидроксиэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-гидроксиэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)

5 бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[3-(3-оксопиперазин-1-ил)пропил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[1-(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-(метиламино)-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[(1R)-1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-{4-[(1S)-1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-(морфолин-4-иламино)-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-[4-(4'-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(3-оксопиперазин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]

35 бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-(пиперидин-1-иламино)фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил}сульфонил)

40 бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(трифторметокси)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(4-{[3-(метилсульфонил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]

бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[3-(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)пропил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{[(1,1-диоксидотетрагидротиен-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-(2-тетрагидро-2Н-пиран-4-илэтокси)фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[3-(метилсульфонил)пропокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(3-метоксипропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2-цианоэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3,3,3-трифторпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

N-({5-бром-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(1,1-диоксидотетрагидротиен-3-ил)метил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

40 N-({4-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-([4-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил)бензамид;

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]

фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

5 N-{[5-бром-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-{{6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-5-(1,3-тиазол-2-ил) пиридин-3-ил]сульфонил} бензамид;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({3-циано-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]тио}-3-нитрофенил)сульфонил] бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-{{4-(метилсульфонил)фенил}сульфонил} бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-{[5-этинил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(2-морфолин-4-илэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-4-илокси) бензамид;

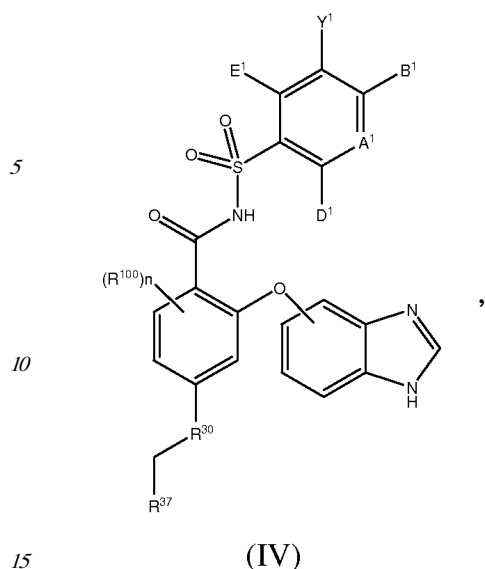
4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({5-циано-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид;

35 N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид; и их терапевтически приемлемые соли, пролекарства, соли пролекарств и метаболиты.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединения Формулы (IV):

40

45



и их терапевтически приемлемые соли, пролекарства, соли пролекарств и метаболиты, где A^1 , B^1 , D^1 , E^1 , Y^1 , R^{30} и R^{37} имеют значения, определенные выше для Формулы (I), n имеет значение 0, 1, 2 или 3; описан ряд заместителей на R^{26} , и R^{100} имеет такое же значение, как описано для заместителей на R^{26} .

В одном варианте воплощения Формулы (IV) A^1 представляет собой N. В другом варианте воплощения Формулы (IV) A^1 представляет собой $C(A^2)$. В другом варианте воплощения Формулы (IV) A^1 представляет собой $C(A^2)$, и A^2 представляет собой H.

В одном варианте воплощения Формулы (IV) B^1 представляет собой R^1 , OR^1 , SR^1 , SO_2R^1 , $NHC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$ или $C(O)NHR^1$. В другом варианте воплощения Формулы (IV) B^1 представляет собой NHR^1 . В другом варианте воплощения Формулы (IV) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, и A^2 представляет собой H. В другом варианте воплощения Формулы (IV) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N, и A^2 представляет собой H. В другом варианте воплощения Формулы (IV) B^1 представляет собой OR^1 . В другом варианте воплощения Формулы (IV) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, и A^2 представляет собой H. В другом варианте воплощения Формулы (IV) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N, и A^2 представляет собой H.

В одном варианте воплощения Формулы (IV) D^1 и E^1 представляют собой H. В другом варианте воплощения Формулы (IV) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, A^2 представляет собой H, и D^1 и E^1 представляют собой H. В другом варианте воплощения Формулы (IV) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N, A^2 представляет собой H, и D^1 и E^1 представляют собой H. В другом варианте воплощения Формулы (IV) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, A^2 представляет собой H, и D^1 и E^1 представляют собой H. В другом варианте воплощения Формулы (IV) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет

с собой $C(A^2)$ или N, A^2 представляет собой H, и D^1 и E^1 представляют собой H.

В одном варианте воплощения Формулы (IV) Y^1 представляет собой H, CN, NO_2 , F, Cl, Br, I, CF_3 , R^{17} , $NHC(O)R^{17}$ или $C(O)NH_2$. В другом варианте воплощения Формулы

(IV) Y^1 представляет собой NO_2 . В другом варианте воплощения Формулы (IV) Y^1 представляет собой Cl. В другом варианте воплощения Формулы (IV) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, A^2 представляет собой H, D^1 и E^1 представляют собой H, и Y^1 представляет собой NO_2 . В другом варианте воплощения Формулы (IV) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N, A^2 представляет собой H, D^1 и E^1 представляют собой H, и Y^1 представляет собой NO_2 . В другом варианте воплощения Формулы (IV) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, A^2 представляет собой H, D^1 и E^1 представляют собой H, и Y^1 представляет собой Cl. В другом варианте воплощения Формулы (IV) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N, A^2 представляет собой H, D^1 и E^1 представляют собой H, и Y^1 представляет собой Cl.

В одном варианте воплощения Формулы (IV) R^1 представляет собой R^2 , R^3 , R^4 или R^5 . В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^1 представляет собой R^2 , и R^2 представляет собой фенил.

В одном варианте воплощения Формулы (IV) R^1 представляет собой R^3 , и R^3 представляет собой гетероарил. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^3 представляет собой триазалил.

В одном варианте воплощения Формулы (IV) R^1 представляет собой R^4 . В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой циклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой циклогексил. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой гетероциклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой 8-азабицикло[3.2.1]октан, азетидинил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил, тетрагидропиранил или тетрагидротиофенил. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой гетероциклоалкенил. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^1 представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой тетрагидропиридазинил.

В одном варианте воплощения Формулы (IV) R^1 представляет собой R^5 . В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил или алкинил. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил, который является незамещенным. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой

алкил, который замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^6 , R^7 , OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $N(R^7)_2$, OH , CN , CF_3 , F , Cl , Br или I заместителями. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил, который замещен группой R^7 .

В одном варианте воплощения Формулы (IV) R^7 представляет собой R^8 , R^9 , R^{10} или R^{11} . В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^7 представляет собой R^8 , и R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсированным с R^{8A} , и R^{8A} представляет собой гетероциклоалкан. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^7 представляет собой R^8 , и R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^7 представляет собой R^9 , и R^9 представляет собой гетероарил. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^7 представляет собой R^9 , и R^9 представляет собой фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-оксадиазоил, 1,2,5-оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, тетразолил, тиазолил, тиофенил, триазинил или 1,2,3-триазолил. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^7 представляет собой R^9 , и R^9 представляет собой пиридинил, тиазолил, имидазоил и 1,2,3-триазолил. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой C_3 -, C_6 -, C_7 - или C_{10} -циклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой циклопропил, циклогексил, бицикло [2.2.1]гептанил или адамантанил. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидро-2Н-пиранил, 1,2-дигидропиридинил, пиранил, пиридин-1(Н)-ил, пирролидинил, оксетанил, тиоморфолинил, имидазолидинил, тетрагидротиофенил, диоксоланил, тетрагидротиопиранил, диоксанил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридинил или тетрагидрофуранил. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидро-2Н-пиранил, 1,2-дигидропиридинил, пирролидинил, оксетанил, тиоморфолинил, имидазолидинил, тетрагидротиофенил, диоксоланил, тетрагидротиопиранил, диоксанил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридинил или тетрагидрофуранил. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который является незамещенным или замещен. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который является незамещенным. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который является замещенным. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который замещен одним или

двумя или тремя независимо выбранными OR^{12} , F, Cl, Br или I заместителями. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^7 представляет собой R^{11} , R^{11} представляет собой алкил, который замещен группой OR^{12} , R^{12} представляет собой R^{16} , и R^{16} представляет собой алкил.

В одном варианте воплощения Формулы (IV) R^{17} представляет собой R^{19} или R^{21} . В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^{17} представляет собой R^{19} , и R^{19} представляет собой гетероарил. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^{17} представляет собой R^{19} , и R^{19} представляет собой тиазолил. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^{17} представляет собой R^{21} , и R^{21} представляет собой алкинил. В другом варианте воплощения Формулы (IV) R^{17} представляет собой R^{21} , и R^{21} представляет собой этинил.

Еще один вариант воплощения относится к соединениям, имеющим формулу (IV), которые представляют собой следующие соединения:

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-(2,2-дифторэтил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-[(5-хлор-6-{[(2R)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(3R)-1-(цианометил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(3R)-1-[2-(2-метоксиэтокси)этил]пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-диметилглицил)пирролидин-3-ил]амино}

-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(цианометил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

5 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-циклопропилморфолин-2-ил)метил]амино})-3-нитрофенил]сульфонил]бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(3-нитро-4-{[(4-оксетан-3-илморфолин-2-ил)метил]амино}фенил)сульфонил]бензамид;

10 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

15 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидрофуран-3-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

20 транс-2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино})-3-нитрофенил]сульфонил]бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино})-3-нитрофенил]сульфонил]бензамид;

25 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-фтор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

30 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

35 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1,4-диоксан-2-илметил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

40 транс-2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

45 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]амино})-3-нитрофенил]

сульфонил]бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2R)-4-[2-(2-метоксиэтокси)этил]морфолин-2-ил]метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид;

5 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4,4-дифторциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

N-[(4-{[(4-ацетилморфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(метилсульфонил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

15 транс-2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-цианоциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(4,4-дифторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

20 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-хлор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

2-{[(4-{[2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-хлор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил}сульфонил)бензамид;

35 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-({[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

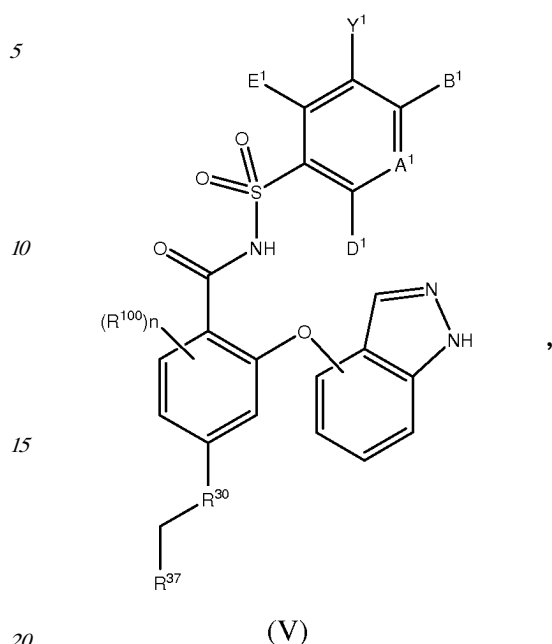
2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-({[(2S)-4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил]метил}амино)фенил]сульфонил}бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}

-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид; и их терапевтически приемлемые соли, пролекарства, соли пролекарств и метаболиты.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединения Формулы (V):



и их терапевтически приемлемые соли, пролекарства, соли пролекарств и метаболиты, где A^1 , B^1 , D^1 , E^1 , Y^1 , R^{30} и R^{37} имеют значения, определенные выше для Формулы (I), n имеет значение 0, 1, 2 или 3; описан ряд заместителей на R^{26} , и R^{100} имеет такое же значение, как описано для заместителей на R^{26} .

В одном варианте воплощения Формулы (V) A^1 представляет собой N. В другом варианте воплощения Формулы (V) A^1 представляет собой $C(A^2)$. В другом варианте воплощения Формулы (V) A^1 представляет собой $C(A^2)$, и A^2 представляет собой H.

В одном варианте воплощения Формулы (V) B^1 представляет собой R^1 , OR^1 , SR^1 , SO_2R^1 , $NHC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$ или $C(O)NHR^1$. В другом варианте воплощения Формулы (V) B^1 представляет собой NHR^1 . В другом варианте воплощения Формулы (V) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, и A^2 представляет собой H. В другом варианте воплощения Формулы (V) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N, и A^2 представляет собой H. В другом варианте воплощения Формулы (V) B^1 представляет собой OR^1 . В другом варианте воплощения Формулы (V) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, и A^2 представляет собой H. В другом варианте воплощения Формулы (V) B^1 представляет собой H. В другом варианте воплощения Формулы (V) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N, и A^2 представляет собой H.

В одном варианте воплощения Формулы (V) D^1 и E^1 представляют собой H. В другом варианте воплощения Формулы (V) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, A^2 представляет собой H, и D^1 и E^1 представляют собой H. В другом варианте воплощения Формулы (V) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет

собою $C(A^2)$ или N, A^2 представляет собою H, и D^1 и E^1 представляют собою H. В другом варианте воплощения Формулы (V) B^1 представляет собою OR^1 , и A^1 представляет собою $C(A^2)$, A^2 представляет собою H, и D^1 и E^1 представляют собою H. В другом

5 варианте воплощения Формулы (V) B^1 представляет собою OR^1 , и A^1 представляет собою $C(A^2)$ или N, A^2 представляет собою H, и D^1 и E^1 представляют собою H.

В одном варианте воплощения Формулы (V) Y^1 представляет собою H, CN, NO_2 , F, Cl, Br, I, CF_3 , R^{17} , $NHC(O)R^{17}$ или $C(O)NH_2$. В другом варианте воплощения Формулы

10 (V) Y^1 представляет собою NO_2 . В другом варианте воплощения Формулы (V) Y^1 представляет собою Cl. В другом варианте воплощения Формулы (V) B^1 представляет собою NHR^1 , и A^1 представляет собою $C(A^2)$, A^2 представляет собою H, D^1 и E^1

15 представляют собою H, и Y^1 представляет собою NO_2 . В другом варианте воплощения Формулы (V) B^1 представляет собою NHR^1 , и A^1 представляет собою $C(A^2)$ или N, A^2 представляет собою H, D^1 и E^1 представляют собою H, и Y^1 представляет собою NO_2 . В

20 другом варианте воплощения Формулы (V) B^1 представляет собою OR^1 , и A^1 представляет собою $C(A^2)$, A^2 представляет собою H, D^1 и E^1 представляют собою H, и Y^1 представляет собою Cl. В другом варианте воплощения Формулы (V) B^1 представляет собою OR^1 , и A^1 представляет собою $C(A^2)$ или N, A^2 представляет собою H, D^1 и E^1

25 представляют собою H, и Y^1 представляет собою Cl.

В одном варианте воплощения Формулы (V) R^1 представляет собою R^2 , R^3 , R^4 или R^5 . В другом варианте воплощения Формулы (V) R^1 представляет собою R^2 , и R^2 представляет собою фенил.

30 В одном варианте воплощения Формулы (V) R^1 представляет собою R^3 , и R^3 представляет собою гетероарил. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^3 представляет собою триазилил.

В одном варианте воплощения Формулы (V) R^1 представляет собою R^4 . В другом

35 варианте воплощения Формулы (V) R^1 представляет собою R^4 , и R^4 представляет собою циклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^1 представляет собою R^4 , и R^4 представляет собою циклогексил. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^1 представляет собою R^4 , и R^4 представляет собою гетероциклоалкил. В другом варианте

40 воплощения Формулы (V) R^1 представляет собою R^4 , и R^4 представляет собою 8-азабицикло[3.2.1]октан, азетидинил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил, тетрагидропиранил или тетрагидротиофенил. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^1 представляет собою R^4 , и R^4 представляет собою

45 гетероциклоалкенил. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^1 представляет собою R^4 , и R^4 представляет собою тетрагидропиридазинил.

В одном варианте воплощения Формулы (V) R^1 представляет собою R^5 . В другом

варианте воплощения Формулы (V) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил или алкинил. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил, который является незамещенным. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил, который замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R^6 , R^7 , OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $N(R^7)_2$, OH , CN , CF_3 , F , Cl , Br или I заместителями. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил, который замещен группой R^7 .

В одном варианте воплощения Формулы (V) R^7 представляет собой R^8 , R^9 , R^{10} или R^{11} . В другом варианте воплощения Формулы (V) R^7 представляет собой R^8 , и R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсированным с R^{8A} , и R^{8A} представляет собой гетероциклоалкан. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^7 представляет собой R^8 , и R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^7 представляет собой R^9 , и R^9 представляет собой гетероарил. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^7 представляет собой R^9 , и R^9 представляет собой фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, тетразолил, тиазолил, тиофенил, триазинил или 1,2,3-триазолил. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^7 представляет собой R^9 , и R^9 представляет собой пиридинил, тиазолил, имидазолил и 1,2,3-триазолил. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой C_3 -, C_6 -, C_7 - или C_{10} -циклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой циклопропил, циклогексил, бицикло[2.2.1]гептан или адамантан. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидро-2H-пиранил, 1,2-дигидропиридинил, пиранил, пиридин-1(Н)-ил, пирролидинил, оксетанил, тиоморфолинил, имидазолидинил, тетрагидротиофенил, диоксоланил, тетрагидротиопиранил, диоксанил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридинил или тетрагидрофуранил. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидро-2H-пиранил, 1,2-дигидропиридинил, пирролидинил, оксетанил, тиоморфолинил, имидазолидинил, тетрагидротиофенил, диоксоланил, тетрагидротиопиранил, диоксанил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридинил или тетрагидрофуранил. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который является незамещенным или замещен. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^7 представляет собой R^{11} , и

R^{11} представляет собой алкил, который является незамещенным. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который является замещенным. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными OR^{12} , F, Cl, Br или I заместителями. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^7 представляет собой R^{11} , R^{11} представляет собой алкил, который замещен группой OR^{12} , R^{12} представляет собой R^{16} , и R^{16} представляет собой алкил.

В одном варианте воплощения Формулы (V) R^{17} представляет собой R^{19} или R^{21} . В другом варианте воплощения Формулы (V) R^{17} представляет собой R^{19} , и R^{19} представляет собой гетероарил. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^{17} представляет собой R^{19} , и R^{19} представляет собой тиазол. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^{17} представляет собой R^{21} , и R^{21} представляет собой алкинил. В другом варианте воплощения Формулы (V) R^{17} представляет собой R^{21} , и R^{21} представляет собой этинил.

Еще один вариант воплощения относится к соединениям, имеющим формулу (V), которые представляют собой следующие соединения:

N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{ [2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{ [2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({5-циано-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{ [2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-[(4-{ [(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино }-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{ [2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-{ [6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил] сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{ [2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-[(4-{ [(4-циклопропилморфолин-2-ил)метил]амино }-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{ [2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-[(4-{ [(4,4-дифторциклогексил)метил]амино }-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{ [(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино } пиридин-3-ил) сульфонил]-4-(4-{ [2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

транс-N-({5-хлор-6-[(4-метоксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{ [2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{ [2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({5-фтор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[1-(цианометил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидрофуран-3-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

транс-N-({5-хлор-6-[(4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]окси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[(2R)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-{[5-хлор-6-({(3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пирролидин-3-ил}окси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({(3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пирролидин-3-ил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-{[5-хлор-6-({(3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пирролидин-3-ил}метокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-(1,4-диоксан-2-илметокси)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[6-({4-фтор-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пиперидин-4-ил}метокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(2-тетрагидрофуран-2-илэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(2-тетрагидро-2H-пиран-4-илэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(4,4-дифторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({6-[(транс-4-карбамоилциклогексил)метокси]-5-хлорпиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(транс-4-цианоциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[2-(1H-имидазол-1-ил)этокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-фтор-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-{[5-хлор-6-(1,4-диоксан-2-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-цианоциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил} сульфонил)-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-(трифторметил)фенил} сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({3-хлор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил} сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({3-циано-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил} сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({3-хлор-4-(1,4-диоксан-2-илметокси)фенил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-[(5-хлор-6-[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

метил 2-({(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензоил} сульфоамино)-2-нитрофенил)амино} метил} морфолин-4-карбоксилат;

2-({(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензоил} сульфоамино)-2-нитрофенил)амино} метил)-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамида;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-этил-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(цис-4-этил-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

5-хлор-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

5-хлор-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(цис-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-[(3-хлор-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси} фенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(цис-1-фтор-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

5 N-[(5-хлор-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-гидрокси-5-метилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

10 N-[(5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

30 N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-циано-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}фенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-(2-оксаспиро[3.5]нон-7-илметокси)фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-хлор-6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-илметокси)пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-циано-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-({[(2S)-4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил]метил}амино)фенил]сульфонил}бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[транс-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил]метокси}пиридин-3-ил) сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({3-циано-4-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]фенил} сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({5-циано-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-({5-нитро-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил} сульфонил)бензамид;

N-({3-хлор-4-[(цис-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]фенил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({3-хлор-4-[(транс-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]фенил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(цис-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

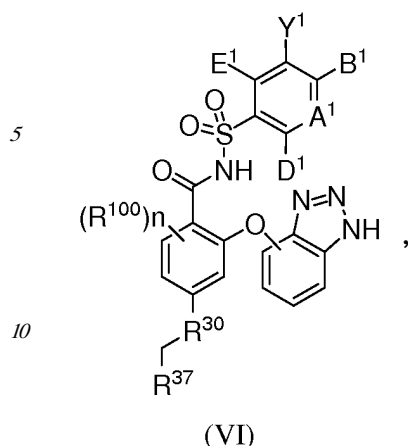
4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-[(5-хлор-6-{[1-(1,3-тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-[(6-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил} сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид; и терапевтически приемлемые соли,

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)-4-цианопиперидин-1-карбоксамид; их пролекарства, соли пролекарств и метаболиты.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединения Формулы (VI):



и их терапевтически приемлемые соли, пролекарства, соли пролекарств и метаболиты,
 где A^1 , B^1 , D^1 , E^1 , Y^1 , R^{30} и R^{37} имеют значения, определенные выше для Формулы (VI), n имеет значение 0, 1, 2 или 3; описан ряд заместителей на R^{26} , и R^{100} имеет такое же значение, как описано для заместителей на R^{26} .

В одном варианте воплощения Формулы (VI) A^1 представляет собой N. В другом варианте воплощения Формулы (VI) A^1 представляет собой $C(A^2)$. В другом варианте воплощения Формулы (VI) A^1 представляет собой $C(A^2)$, и A^2 представляет собой H.

В одном варианте воплощения Формулы (VI) B^1 представляет собой R^1 , OR^1 , SR^1 , SO_2R^1 , $NHC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$ или $C(O)NHR^1$. В другом варианте воплощения Формулы (VI) B^1 представляет собой NHR^1 . В другом варианте воплощения Формулы (VI) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, и A^2 представляет собой H. В другом варианте воплощения Формулы (VI) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N, и A^2 представляет собой H. В другом варианте воплощения Формулы (VI) B^1 представляет собой OR^1 . В другом варианте воплощения Формулы (VI) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, и A^2 представляет собой H. В другом варианте воплощения Формулы (VI) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N, и A^2 представляет собой H.

В одном варианте воплощения Формулы (VI) D^1 и E^1 представляют собой H. В другом варианте воплощения Формулы (VI) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, A^2 представляет собой H, и D^1 и E^1 представляют собой H. В другом варианте воплощения Формулы (VI) B^1 представляет собой NHR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N, A^2 представляет собой H, и D^1 и E^1 представляют собой H. В другом варианте воплощения Формулы (VI) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$, A^2 представляет собой H, и D^1 и E^1 представляют собой H. В другом варианте воплощения Формулы (VI) B^1 представляет собой OR^1 , и A^1 представляет собой $C(A^2)$ или N, A^2 представляет собой H, и D^1 и E^1 представляют собой H.

В одном варианте воплощения Формулы (VI) Y^1 представляет собой H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R¹⁷, NHC(O)R¹⁷ или C(O)NH₂. В другом варианте воплощения Формулы (VI) Y^1 представляет собой NO₂. В другом варианте воплощения Формулы (VI) Y^1 представляет собой Cl. В другом варианте воплощения Формулы (VI) B^1 представляет собой NHR¹, и A^1 представляет собой C(A²), A² представляет собой H, D¹ и E¹ представляют собой H, и Y^1 представляет собой NO₂. В другом варианте воплощения Формулы (VI) B^1 представляет собой NHR¹, и A^1 представляет собой C(A²) или N, A² представляет собой H, D¹ и E¹ представляют собой H, и Y^1 представляет собой NO₂. В другом варианте воплощения Формулы (VI) B^1 представляет собой OR¹, и A^1 представляет собой C(A²), A² представляет собой H, D¹ и E¹ представляют собой H, и Y^1 представляет собой Cl. В другом варианте воплощения Формулы (VI) B^1 представляет собой OR¹, и A^1 представляет собой C(A²) или N, A² представляет собой H, D¹ и E¹ представляют собой H, и Y^1 представляет собой Cl.

В одном варианте воплощения Формулы (VI) R¹ представляет собой R², R³, R⁴ или R⁵. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R¹ представляет собой R², и R² представляет собой фенил.

В одном варианте воплощения Формулы (VI) R¹ представляет собой R³, и R³ представляет собой гетероарил. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R³ представляет собой триазолил.

В одном варианте воплощения Формулы (VI) R¹ представляет собой R⁴. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R¹ представляет собой R⁴, и R⁴ представляет собой циклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R¹ представляет собой R⁴, и R⁴ представляет собой циклогексил. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R¹ представляет собой R⁴, и R⁴ представляет собой гетероциклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R¹ представляет собой R⁴, и R⁴ представляет собой 8-азабицикло[3.2.1]октан, азетидинил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил, тетрагидропиранил или тетрагидротиофенил. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R¹ представляет собой R⁴, и R⁴ представляет собой гетероциклоалкенил. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R¹ представляет собой R⁴, и R⁴ представляет собой тетрагидропиридазинил.

В одном варианте воплощения Формулы (VI) R¹ представляет собой R⁵. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R¹ представляет собой R⁵, и R⁵ представляет собой алкил или алкинил. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R¹ представляет собой R, и R⁵ представляет собой алкил, который является незамещенным. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R¹ представляет собой R⁵, и R⁵ представляет собой алкил, который замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными R⁶, R⁷,

OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $N(R^7)_2$, OH, CN, CF_3 , F, Cl, Br или I заместителями. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^1 представляет собой R^5 , и R^5 представляет собой алкил, который замещен группой R^7 .

В одном варианте воплощения Формулы (VI) R^7 представляет собой R^8 , R^9 , R^{10} или R^{11} . В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^7 представляет собой R^8 , и R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным или конденсированным с R^{8A} , и R^{8A} представляет собой гетероциклоалкан. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^7 представляет собой R^8 , и R^8 представляет собой фенил, который является неконденсированным. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^7 представляет собой R^9 , и R^9 представляет собой гетероарил. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^7 представляет собой R^9 , и R^9 представляет собой фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, тетразолил, тиазолил, тиофенил, триазинил или 1,2,3-триазолил. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^7 представляет собой R^9 , и R^9 представляет собой пиридинил, тиазолил, имидазолил и 1,2,3-триазолил. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой C_3 - C_{10} -циклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой C_3 -, C_6 -, C_7 - или C_{10} -циклоалкил. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой циклопропил, циклогексил, бицикло[2.2.1]гептан или адамантан. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидро-2H-пиранил, 1,2-дигидропиридинил, пиранил, пиридин-1(Н)-ил, пирролидинил, оксетанил, тиоморфолинил, имидазолидинил, тетрагидротиофенил, диоксоланил, тетрагидротиопиранил, диоксанил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридинил или тетрагидрофуранил. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^7 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидро-2H-пиранил, 1,2-дигидропиридинил, пирролидинил, оксетанил, тиоморфолинил, имидазолидинил, тетрагидротиофенил, диоксоланил, тетрагидротиопиранил, диоксанил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридинил или тетрагидрофуранил. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который является незамещенным или замещен. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который является незамещенным. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который является замещенным. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^7 представляет собой R^{11} , и R^{11} представляет собой алкил, который замещен одним или двумя или тремя независимо выбранными OR^{12} , F, Cl, Br или I заместителями. В другом

варианте воплощения Формулы (VI) R^7 представляет собой R^{11} , R^{11} представляет собой алкил, который замещен группой OR^{12} , R^{12} представляет собой R^{16} , и R^{16} представляет собой алкил.

5 В одном варианте воплощения Формулы (VI) R^{17} представляет собой R^{19} или R^{21} . В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^{17} представляет собой R^{19} , и R^{19} представляет собой гетероарил. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^{17} представляет собой R^{19} , и R^{19} представляет собой тиазолил. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^{17} представляет собой R^{21} , и R^{21} представляет собой алкинил. В другом варианте воплощения Формулы (VI) R^{17} представляет собой R^{21} , и R^{21} представляет собой этинил.

15 Еще один вариант воплощения относится к соединениям, имеющим формулу (VI), которые представляют собой следующие соединения:

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

25 2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}фенил)сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-([[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил]амино)-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид; и их терапевтически приемлемые соли, пролекарства, соли пролекарств и метаболиты.

35 **Фармацевтические композиции, комбинированные терапии, способы лечения и введение**

Другой вариант воплощения включает фармацевтические композиции, включающие соединение, имеющее формулу (I), и эксципиент.

40 Еще один вариант воплощения включает способы лечения рака у млекопитающего, включающие введение млекопитающему терапевтически приемлемого количества соединения, имеющего формулу (I).

Еще один вариант воплощения включает способы лечения аутоиммунного заболевания у млекопитающего, включающие введение млекопитающему терапевтически приемлемого количества соединения, имеющего формулу (I).

45 Еще один вариант воплощения относится к композициям для лечения заболеваний, в процессе которых экспрессируются анти-апоптотические Bcl-2 белки, где указанные композиции включают эксципиент и терапевтически эффективное количество соединения, имеющего формулу (I).

Еще один вариант воплощения относится к способам лечения заболевания у пациента,

в процессе которого экспрессируются анти-апоптотические Bcl-2 белки, где указанные способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу (I).

Еще один вариант воплощения относится к композициям для лечения рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака костного мозга, цервикального рака, хронического лимфоцитарного лейкоза, колоректального рака, эзофагеального рака, гепатоцеллюлярного рака, лимфобластного лейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфоидных опухолей Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланомы, миелогенного лейкоза, миеломы, орального рака, рака яичника, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого или рака селезенки, где указанные композиции включают эксципиент и терапевтически эффективное количество соединения, имеющего формулу (I).

Еще один вариант воплощения относится к способам лечения рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака костного мозга, цервикального рака, хронического лимфоцитарного лейкоза, колоректального рака, эзофагеального рака, гепатоцеллюлярного рака, лимфобластного лейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфоидных опухолей Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланомы, миелогенного лейкоза, миеломы, орального рака, рака яичника, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого или рака селезенки у пациента, где указанные способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу (I).

Еще один вариант воплощения относится к композициям для лечения заболеваний, в процессе которых экспрессируются анти-апоптотические Bcl-2 белки, где указанные композиции включают эксципиент и терапевтически эффективное количество соединения, имеющего формулу (I), и терапевтически эффективное количество одного дополнительного терапевтического средства или более чем одного дополнительного терапевтического средства.

Еще один вариант воплощения относится к способам лечения заболевания у пациента, в процессе которого экспрессируются анти-апоптотические Bcl-2 белки, где указанные способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), и терапевтически эффективного количества одного дополнительного терапевтического средства или более чем одного дополнительного терапевтического средства.

Еще один вариант воплощения относится к композициям для лечения рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака костного мозга, цервикального рака, хронического лимфоцитарного лейкоза, колоректального рака, эзофагеального рака, гепатоцеллюлярного рака, лимфобластного лейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфоидных опухолей Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланомы, миелогенного лейкоза, миеломы, орального рака, рака яичника, немелкоклеточного рака легкого, хронического лимфоцитарного лейкоза, миеломы, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого или рака селезенки, где указанные композиции включают эксципиент и терапевтически эффективное количество соединения, имеющего формулу (I), и терапевтически эффективное количество одного дополнительного терапевтического средства или более чем одного дополнительного терапевтического средства.

Еще один вариант воплощения относится к способам лечения рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака костного мозга, цервикального

рака, хронического лимфоцитарного лейкоза, колоректального рака, эзофагеального рака, гепатоцеллюлярного рака, лимфобластного лейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфоидных опухолей Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланомы, миелогенного лейкоза, миеломы, орального рака, рака яичника, немелкоклеточного рака легкого, хронического лимфоцитарного лейкоза, миеломы, рака предстательной железы, мелкоклеточного рака легкого или рака селезенки у пациента, где указанные способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), и терапевтически эффективного количества одного дополнительного терапевтического средства или более чем одного дополнительного терапевтического средства.

Метаболиты соединений, имеющих формулу I, образуемые посредством *in vitro* или *in vivo* метаболических процессов, также могут быть полезными для лечения заболеваний, связанных с анти-апоптотическим Bcl-2 белком.

Некоторые соединения-предшественники, которые могут метаболизироваться *in vitro* или *in vivo* с образованием соединений, имеющих формулу I, также могут быть полезными для лечения заболеваний, связанных с экспрессией анти-апоптотического Bcl-2 белка.

Соединения, имеющие формулу I, могут существовать в виде кислотно-аддитивных солей, основно-аддитивных солей или цвиттерионов. Соли соединений получают в процессе выделения или последующей очистки соединений. Кислотно-аддитивные соли соединений представляют собой такие, которые образуются в результате взаимодействия соединений с кислотой. Например, ацетатные, адипатные, альгинатные, бикарбонатные, цитратные, аспартатные, бензоатные, бензолсульфонатные, бисульфатные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, диглюконатные, формиатные, фумаратные, глицерофосфатные, глутаматные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидрохлоридные, гидробромидные, гидройодидные, лактобионатные, лактатные, малеатные, мезитиленсульфонатные, метансульфонатные, нафтиленсульфонатные, никотинатные, оксалатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, фосфатные, пикратные, пропионатные, сукцинатные, тартратные, тиоцианатные, трихлоруксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, пара-толуолсульфонатные и ундеканоеатные соли соединений и их пролекарств предусматриваются как охватываемые настоящим изобретением. Основно-аддитивные соли соединений представляют собой такие, которые образуются в результате взаимодействия соединений с гидроксидом, карбонатом или бикарбонатом катионов, таких как литий, натрий, калий, кальций и магний.

Соединения, имеющие формулу I, можно вводить, например, буккальным, офтальмическим, пероральным, осмотическим, парентеральным (внутримышечным, интраперитонеальным интравенальным, внутривенным, подкожным), ректальным, местным, чрескожным или вагинальным путем.

Терапевтически эффективные количества соединений, имеющих формулу I, зависят от реципиента, принимающего лечение, расстройства, подлежащего лечению, и его тяжести, композиции содержащей соединение, времени введения, пути введения, длительности лечения, активности соединения, скорости его выведения из организма и от того, используют для совместного введения другое лекарственное средство или нет. Количество соединения по настоящему изобретению, имеющего формулу I, используемого для получения композиции для ежедневного введения пациенту в виде разовой дозы или дробных доз, составляет от около 0,03 до около 200 мг/кг массы тела. Однодозовые композиции содержат такие количества или комбинацию их дольных единиц.

Соединения, имеющие формулу I, можно вводить с эксципиентом или без него. Эксципиенты включают, например, инкапсулирующие вещества или добавки, такие как акселераторы абсорбции, антиоксиданты, связующие, буферы, агенты покрытия, красители, разбавители, разрыхлители, эмульгаторы, наполнители, наполнители, отдушки, увлажнители, смазывающие вещества, ароматизаторы, консерванты, пропелленты, агенты высвобождения, стерилизующие вещества, подсластители, солюбилизаторы, смачивающие вещества и их смеси.

Эксципиенты для получения композиций, включающих соединение, имеющее формулу I, которые можно вводить перорально в твердой лекарственной форме, включают, например, агар, альгиновую кислоту, гидроксид алюминия, бензиловый спирт, бензилбензоат, 1,3-бутиленгликоль, карбомеры, касторовое масло, целлюлозу, ацетат целлюлозы, масло какао, кукурузный крахмал, кукурузное масло, масло семян хлопчатника, кросповидон, диглицериды, этанол, этилцеллюлозу, этиллаурат, этилолеат, сложные эфиры жирных кислот, желатин, масло из проростков семян, глюкозу, глицерин, масло земляного ореха, гидроксипропилметилцеллюлозу, изопропанол, изотонический физиологический раствор, лактозу, гидроксид магния, стеарат магния, солод, маннит, моноглицериды, оливковое масло, арахисовое масло, калийфосфатные соли, картофельный крахмал, повидон, пропиленгликоль, раствор Рингера, сафлоровое масло, кунжутное масло, натрий карбоксиметилцеллюлозу, натрийфосфатные соли, лаурилсульфат натрия, натрийсорбит, соевое масло, стеариновые кислоты, стеарилфумарат, сахарозу, поверхностно-активные вещества, тальк, трагакант, тетрагидрофурфуриловый спирт, триглицериды, воду и их смеси. Эксципиенты для получения композиций, включающих соединение по настоящему изобретению, имеющее формулу I, для введения офтальмическим путем или пероральным путем в жидких лекарственных формах, включают, например, 1,3-бутиленгликоль, касторовое масло, кукурузное масло, масло семян хлопчатника, этанол, сложные эфиры жирных кислот сорбитана, масло из проростков семян, масло земляного ореха, глицерин, изопропанол, оливковое масло, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, кунжутное масло, воду и их смеси. Эксципиенты для получения композиций, включающих соединение по настоящему изобретению, имеющее формулу I, для введения осмотическим путем, включают, например, хлорфторуглеводороды, этанол, воду и их смеси. Эксципиенты для получения композиций, включающих соединение по настоящему изобретению, имеющее формулу I, для введения парентеральным путем, включают, например, 1,3-бутандиол, касторовое масло, кукурузное масло, масло семян хлопчатника, декстрозу, масло из проростков семян, масло земляного ореха, липосомы, олеиновую кислоту, оливковое масло, арахисовое масло, раствор Рингера, сафлоровое масло, кунжутное масло, соевое масло, U.S.P. или изотонический раствор хлорида натрия, воду и их смеси. Эксципиенты для получения композиций, включающих соединение по настоящему изобретению, имеющее формулу I, для введения ректальным или вагинальным путем, включают, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск и их смеси.

Соединения, имеющие формулу (I), как ожидают, будут полезными при использовании с алкилирующими средствами, ингибиторами ангиогенеза, антителами, антиметаболитами, антимитотическими средствами, антипролиферативными средствами, антивирусными средствами, ингибиторами киназы аутофагии, другими промоторами апоптоза (например, ингибиторами Bcl-xL, Bcl-w и Bfl-1), активаторами пути рецептора апоптоза, ингибиторами киназы Bcr-Abl, BiTE (Bi-Specific T cell Engager) антителами, конъюгатами антитело-лекарственное средство, модификаторами биологического ответа, ингибиторами циклин-зависимых киназ, ингибиторами клеточного цикла,

ингибиторами циклооксигеназы-2, DVD, ингибиторами рецептора вирусного онкогенного гомолога лейкоза (ErbB2), ингибиторами фактора роста, ингибиторами белка теплового шока (HSP)-90, ингибиторами гистон-деацетилазы (HDAC), гормональными терапиями, иммунологическими средствами, ингибиторами ингибиторов белков апоптоза (IAP), интеркалирующими антибиотиками, ингибиторами киназ, ингибиторами кинезина, ингибиторами Jak2, ингибиторами мишени рапамицина у млекопитающих, микроРНК, ингибиторами митоген-активируемых регулируемых внеклеточным сигналом киназ, многовалентными связывающимися белками, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (NSAID), ингибиторами поли АДФ (аденозиндифосфат)-рибоза-полимеразы (PARP), химиотерапевтическими средствами на основе платины, ингибиторами polo-подобной киназы (Plk), ингибиторами фосфоинозитид-3 киназы (PI3K), ингибиторами протеосомы, пуриновыми аналогами, пиримидиновыми аналогами, ингибиторами рецепторных тирозиновых киназ, этиноидными/дельтоидными растительными алкалоидами, малыми ингибиторными рибонуклеиновыми кислотами (siРНК), ингибиторами топоизомеразы, ингибиторами убихитин-лигазы и подобными и в сочетании с одним или несколькими такими средствами.

ViTE антитела представляют собой биспецифические антитела, которые направляют Т-клетки на атаку раковых клеток путем одновременного связывания двух таких клеток. Т-клетка затем атакует мишеневую раковую клетку. Примеры ViTE антител включают адекватумумаб (Micromet MT201), блинатумомаб (Micromet MT103) и подобные. Не желая ограничиваться теорией, один из механизмов, посредством которого Т-клетки вызывают апоптоз мишеневой раковой клетки, представляет собой экзоцитоз цитолитических гранулярных компонентов, которые включают перфорин и гранзим В. В этой связи, было показано, что Bcl-2 ослабляет индукцию апоптоза, как посредством перфорина, так и гранзима В. Эти данные говорят о том, что ингибирование Bcl-2 может усиливать цитотоксические эффекты, вызываемые Т-клетками, при прицельном действии на раковые клетки (V.R. Sutton, D.L. Vaux and J.A. Trapani, *J. of Immunology* 1997, 158 (12), 5783).

SiРНК представляют собой молекулы, содержащие эндогенные РНК основания или химически модифицированные нуклеотиды. Модификации не устраняют клеточную активность, но скорее придают повышенную стабильность и/или повышенную клеточную активность. Примеры химических модификаций включают фосфоротиоатные группы, 2'-дезоксинуклеотид, 2'-ОСН₃-содержащие рибонуклеотиды, 2'-F-рибонуклеотиды, 2'-метоксиэтилрибонуклеотиды, их сочетания и подобные. siРНК могут иметь разную длину (например, 10-200 п.о.) и разные структуры (например, в форме шпилек, одно/двух-цепочечные, в форме петель, “ники/гэпы”, ошибочные спаривания) и процессируются в клетках, приводя к активному подавлению активности гена. Двухцепочечная siРНК (дцРНК) может иметь одинаковое количество нуклеотидов в каждой цепи (“тупые концы”) или асимметричные концы (выступающие концы). Выступ 1-2 нуклеотидов может присутствовать в смысловой и/или в антисмысловой цепи, а также присутствовать на 5'- и/или 3'-концах данной цепи. Например, было показано, что siРНК, таргетирующие Mcl-1, усиливают активность АВТ-263 (т.е. N-(4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметил-1-циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)-4-(((1R)-3-(морфолин-4-ил)-1-((фенилсульфанил)метил)пропил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)бензолсульфонамида) или АВТ-737 (т.е. N-(4-(4-((4'-хлор(1,1'-бифенил)-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)-4-(((1R)-3-(диметиламино)-1-((фенилсульфанил)метил)пропил)амино)-3-нитробензолсульфонамида) в различных опухолевых клеточных

линиях (Tse et. al, Cancer Research 2008, 68(9), 3421 и указанные в нем ссылочные документы).

Многовалентные связывающиеся белки представляют собой связывающиеся белки, включающие два или более сайтов связывания антигена. Многовалентные связывающиеся белки сконструированы таким образом, что они включают три или более сайтов связывания антигена и, как правило, представляют собой антитела, которые не встречаются в природе. Термин “мультиспецифический связывающийся белок” означает связывающийся белок, способный к связыванию с двумя или более связанными между собой или несвязанными мишенями. Связывающиеся белки с двойным вариабельным доменом (DVD) представляют собой четырехвалентные или многовалентные связывающиеся белки, включающие два или более сайтов связывания антигена. Такие DVD могут быть моноспецифическими (т.е. способные к связыванию с одним антигеном) или мультиспецифическими (т.е. способные к связыванию с двумя или более антигенами). DVD связывающиеся белки, включающие два DVD полипептида тяжелой цепи и два DVD полипептида легкой цепи, называют DVD иммуноглобулинами (DVD Ig). Каждая половина DVD Ig включает DVD полипептид тяжелой цепи, DVD полипептид легкой цепи и два сайта связывания антигена. Каждый сайт связывания включает вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи, в общей сложности с 6 CDR, вовлеченными в связывание антигена на сайт связывания антигена. Мультиспецифические DVD включают DVD связывающиеся белки, которые связывают DLL4 и VEGF, или C-met и EGFR, или ErbB3 и EGFR.

Алкилирующие средства включают алтретамин, AMD-473, AP-5280, апазиковон, бендамустин, бросталлицин, бусульфан, карбоксон, кармустин (BCNU), хлорамбуцил, CLORETAZINE[®] (ларомустин, VNP 40101M), циклофосфамид, декарбазин, эстрамустин, фотемустин, глужифосфамид, ифосфамид, KW-2170, ломустин (CCNU), мафосфамид, мелфалан, митобронитол, митолактол, нимустин, азотный иприт N-оксид, ранимустин, темозоломид, тиотепа, TREANDA[®] (бендамустин), тресульфан, рофосфамид и подобные.

Ингибиторы ангиогенеза включают эндотелиально-специфические ингибиторы рецепторно тирозинных киназ (Tie-2), ингибиторы рецептора эпидермального фактора (EGFR), ингибиторы рецептора инсулинового ростового фактора-2 (IGFR-2), ингибиторы металлопротеиназы-2 матрикса (MMP-2), ингибиторы металлопротеиназы-9 матрикса (MMP-9), ингибиторы рецептора ростового фактора, продуцируемого тромбоцитами (PDGFR), аналоги тромбоспондина, ингибиторы тирозинной киназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR) и подобные.

Антиметаболиты включают ALIMTA[®] (пеметрексед динатрий, LY231514, МТА), 5-азациитидин, XELODA[®] (капецитабин), кармофур, LEUSTAT[®] (кладрибин), клофарабин, цитарабин, цитарабин оксифосфат, цитозин арабинозид, децитабин, дефероксамин, доксифлуридин, эфлорнитин, EICAR (5-этинил-1-β-D-рибофуранозилимидазол-4-карбоксамид), эноцитабин, этнилцитидин, флударабин, 5-фторурацил отдельно или в сочетании с лейковорином, GEMZAR[®] (гемцитабин), гидроксимочевину, ALKERAN[®] (мелфалан), меркаптопурин, 6-меркаптопурин рибозид, метотрексат, микофеноловую кислоту, неларабин, нолатрексед, оксифосфат, пелитрексол, пентостатин, ралтитрексед, Рибавирин, триапин, триметрексед, S-1, тиазофуридин, тегафур, TS-1, видарабин, UFT и подобные.

Антивирусные средства включают ритонавир, гидроксихлорохин и подобные.

Ингибиторы киназы Aurora включают ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, Aurora

А-специфические ингибиторы киназы, Aurora B-специфические ингибиторы киназы и ингибиторы рап-Aurora киназы и подобные.

Ингибиторы Bcl-2 белка включают AT-101 ((-)-госсипол), GENASENSE[®] (G3139 или облимерсен (Bcl-2-таргетирующий антисмысловый олигонуклеотид)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-хлор(1,1'-бифенил)-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)-4-(((1R)-3-(диметиламино)-1-((фенилсульфанил)метил)пропил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметил-1-циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)-4-(((1R)-3-(морфолин-4-ил)-1-((фенилсульфанил)метил)пропил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)бензолсульфонамид (ABT-263), GX-070 (обатоклак) и подобные.

Ингибиторы Bcr-Abl киназы включают DASATINIB[®] (BMS-354825), GLEEVEC[®] (иматиниб) и подобные.

Ингибиторы CDK включают AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, флавопиридол, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, селициклиб (CYC-202, R-roscovitine), ZK-304709 и подобные.

Ингибиторы COX-2 включают ABT-963, ARCOXIA[®] (эторикоксиб), BEXTRA[®] (валдекоксиб), BMS347070, CELEBREX[®] (целекоксиб), COX-189 (лумиракоксиб), CT-3, DERAMAXX[®] (деракоксиб), JTE-522, 4-метил-2-(3,4-диметилфенил)-1-(4-сульфамоилфенил)-1H-пиррол, MK-663 (эторикоксиб), NS-398, парекоксиб, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX[®] (рофекоксиб) и подобные.

Ингибиторы EGFR включают ABX-EGF, анти-EGFR иммунолипосомы, EGF-вакцину, EMD-7200, ERBITUX[®] (цетуксимаб), HR3, IgA антитела, IRESSA[®] (гефитиниб), TARCEVA[®] (эрлотиниб или OSI-774), TP-38, EGFR гибридный белок, TYKERB[®] (лапатиниб) и подобные.

Ингибиторы ErbB2 рецептора включают CP-724-714, CI-1033 (канертиниб), HERCEPTIN[®] (трастузумаб), TYKERB[®] (лапатиниб), OMNITARG[®] (2C4, петузумаб), TAK-165, GW-572016 (ионафарниб), GW-282974, ЕКВ-569, PI-166, dHER2 (HER2 вакцина), APC-8024 (HER-2 вакцина), анти-HER/2neu биспецифическое антитело, B7.her2IgG3, AS HER2 трифункциональные биспецифические антитела, mAB AR-209, mAB 2B-1 и подобные.

Ингибиторы гистон-деацетилазы включают депсипептид, LAQ-824, MS-275, трапоксин, субероиланилид гидроксамовую кислоту (SAHA), TSA, валпроевую кислоту и подобные.

Ингибиторы HSP-90 включают 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, гелданамицин, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB[®] (человеческое рекомбинантное антитело к HSP-90), NCS-683664, PU24FC1, PU-3, радицикол, SNX-2112, STA-9090 VER49009 и подобные.

Ингибиторы ингибиторов белков апоптоза включают HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 и подобные.

Конъюгаты антитело-лекарственное средство включают анти-CD22-MC-MMAF, анти-CD22-MC-MMAE, анти-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 и подобные.

Активаторы пути рецептора апоптоза включают TRAIL, антитела или другие средства, которые прицельно направлены на TRAIL или рецепторы апоптоза (например, DR4 и DR5), такие как Апомаб, конатумумаб, ETR2-ST01, GDC0145, (лексатумумаб), HGS-

1029, LBY-135, PRO-1762 и трастузумаб.

Ингибиторы кинезина включают ингибиторы Eg5, такие как AZD4877, ARRY-520; ингибиторы CENPE, такие как GSK923295A и подобные.

Ингибиторы JAK-2 включают CEP-701 (лезауртиниб), XL019 и INCB018424 и
5 подобные.

Ингибиторы MEK включают ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 и подобные.

Ингибиторы mTOR включают AP-23573, CCI-779, эверолимус, RAD-001, рапамицин, темсиролимус, АТФ-конкурентные ингибиторы TORC1/TORC2, включая PI-103, PP242,
10 PP30, Торин 1 и подобные.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства включают AMIGESIC[®] (салсалат), DOLOBID[®] (дифлунизал), MOTRIN[®] (ибупрофен), ORUDIS[®] (кетопрофен), RELAFEN[®] (набуметон), FELDENE[®] (пироксикам), ибупрофен крем,
15 ALEVE[®] (напроксен) и NAPROSYN[®] (напроксен), VOLTAREN[®] (диклофенак), INDOCIN[®] (индометацин), CLINORIL[®] (сулиндак), TOLECTIN[®] (толметин), LODINE[®] (этодолак), TORADOL[®] (кеторолак), DAYPRO[®] (оксапрозин) и подобные.

Ингибиторы PDGFR включают C-451, CP-673, CP-868596 и подобные.

Химиотерапевтические средства на основе платины включают цисплатин,
20 ELOXATIN[®] (оксалиплатин) эптаплатин, лобаплатин, недаплатин, PARAPLATIN[®] (карбоплатин), сатраплатин, пикоплатин и подобные.

Ингибиторы Polo-подобной киназы включают BI-2536 и подобные.

Ингибиторы фосфоинозитид-3 киназы (PI3K) включают вортманнин, LY294002, XL-
25 147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 и подобные.

Тромбоспондиновые аналоги включают ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 и подобные.

Ингибиторы VEGFR включают AVASTIN[®] (бевацизумаб), ABT-869, AEE-788,
30 ANGIOZYME[™] (рибозим, который ингибирует ангиогенез (Ribozyne Pharmaceuticals (Boulder, CO.) и Хирон, (Emeryville, CA)), акситиниб (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (пегаптамиб), NEXAVAR[®] (сорафениб, BAY43-9006), пазопаниб (GW-786034), ваталаниб (PTK-787, ZK-222584), SUTENT[®] (сунитиниб, SU-11248), VEGF
35 ловушка, ZASTIMA[™] (вандетаниб, ZD-6474), GA101, офатумумаб, ABT-806 (mAb-806), ErbB3-специфические антитела, BSG2-специфические антитела, DLL4-специфические антитела и C-met-специфические антитела и подобные.

Антибиотики включают интеркалирующие антибиотики акларубицин, актиномицин D, амрубицин, аннамицин, адриамицин, BLENOXANE[®] (блеомицин), даунорубицин,
40 CAELYX[®] или MYOCET[®] (липосомный доксорубицин), элсамитруцин, эфирбуцин, гларбуицин, ZAVEDOS[®] (идарубицин), митомицин C, неморубицин, неокарциностаин, пепломицин, пирарубицин, ребеккамицин, стималамер, стрептозоцин, VALSTAR[®] (валрубицин), зиностатин и подобные.

Ингибиторы топоизомеразы включают акларубицин, 9-аминокамптотецин, амонафид,
45 амсакрин, бекатекарин, белотекан, BN-80915, CAMPTOSAR[®] (иринотекан гидрохлорид), камптотецин, CARLIOXANE[®] (дексразоксин), дифломотекарин, эдотекарин, ELLENCE[®]

или PHARMORUBICIN[®] (эпирубицин), этопозид, эксатекан, 10-гидроксикампитотecin, гиматекан, луртотекан, митоксантрон, оратекцин, пирарбуцин, пиксантрон, рубитекан, собузоксан, SN-38, тафлупозид, топотекан и подобные.

Антитела включают AVASTIN[®] (бевацизумаб), CD40-специфические антитела, chTNT-1/B, денозумаб, ERBITUX[®] (цетуксимаб), HUMAX-CD4[®] (занолимумаб), IGF1R-специфические антитела, линтузумаб, PANOREX[®] (эдреколомаб), RENCAREX[®] (WX G250), RITUXAN[®] (ритуксимаб), тицилимумаб, трастузумаб, CD20 антитела типа I и II и подобные.

Гормонотерапии включают ARIMIDEX[®] (анастрозол), AROMASIN[®] (экземестан), арзоксифен, CASODEX[®] (бикалутамид), CETROTIDE[®] (цетрореликс), дегареликс, деслорелин, DESOPAN[®] (трилостан), дексаметазон, DROGENIL[®] (флутамид), EVISTA[®] (ралоксифен), AFEMA[™] (фадрозол), FARESTON[®] (торемифен), FASLODEX[®] (фулвестрант), FEMARA[®] (летрозол), форместан, глюкокортикоиды, НЕСТОРОЛ[®] (доксеркальциферол), RENAGEL[®] (севеламер карбонат), лазофоксифен, лейпролид ацетат, MEGACE[®] (мегестрол), MIFEPREX[®] (мифепристон), NILANDRON[™] (нилутамид), NOIVADEX[®] (тамоксифен цитрат), PLENAXIS[™] (абареликс), преднизон, PROPECIA[®] (финастерид), рилостан, SUPREFACT[®] (бусерелин), TRELSTAR[®] (гормон, способствующий выделению лютеинизирующего гормона (LHRH)), VANTAS[®] (Гистрелин имплант), VETORYL[®] (трилостан или модростан), ZOLADEX[®] (фосрелин, госерелин) и подобные.

Дельтоиды и ретиноиды включают сеокальцитол (EB1089, CB1093), лексакальцитрол (KH1060), фенретирид, PANRETIN[®] (алиретиноин), ATRAGEN[®] (липосомный третиноин), TARGRETIN[®] (бексаротен), LGD-1550 и подобные.

Ингибиторы PARP включают ABT-888 (велипариб), олапариб, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 и подобные.

Растительные алкалоиды включают, но не ограничиваются этим, винкрестин, винбластин, виндезин, винорелбин и подобные.

Ингибиторы протеасомы включают VELCADE[®] (бортезомиб), MG132, NPI-0052, PR-171 и подобные.

ПРИМЕРЫ иммунологических средств включают интерфероны и другие иммуноукрепляющие средства. Интерфероны включают интерферон альфа, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон бета, интерферон гамма-1а, АСТИММУНЕ[®] (интерферон гамма-1b) или интерферон гамма-n1, их сочетания и подобные. Другие средства включают ALFAFERONE[®], (IFN-α), BAM-002 (окисленный глутатион), BEROMUN[®] (тазонермин), BEXXAR[®] (тозитумомаб), CAMPATH[®] (алемтузумаб), CTLA4 (цитотоксический лимфоцитный антиген 4), декарбазин, денилейкин, эпратузумаб, GRANOCYTE[®] (ленограстим), лентинан, лейкоцитарный альфа интерферон, имиквимод, MDX-010 (анти-CTLA-4), вакцина против меланомы, митумомаб, молграмостим, MYLOTARG[™] (гемтузумаб озогамицин), NEUPOGEN[®] (филграстим), OncoVAC-CL, OVAREX[®] (ореговомаб), пемтумомаб (Y-muHMFG1), PROVENGE[®] (сипулейцел-Т),

сахарамостим, сизофилин, тецелейкин, THERACYS[®] (Bacillus Calmette-Guerin), убенимекс, VIRULIZIN[®] (иммунотерапевтическое средство, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (специфическое вещество от Maruyama (SSM)), WF-10 (Тетрахлордекаоксид (TCDO)),
 5 PROLEUKINE[®] (альдаслейкин), ZADAXIN[®] (тималфасин), ZENAPAX[®] (даклизумаб), ZEVALIN[®] (90Y-Ибритумомаб тиуксетан) и подобные.

Модификаторы биологического ответа представляют собой средства, которые модифицируют защитные механизмы живых организмов или биологические ответы, такие как выживание, рост или дифференциация клеток тканей, направляя их на
 10 приобретение противоопухолевой активности, и включают крестин, лентинан, сизофилин, пицибанил PF-3512676 (CpG-8954), убенимекс и подобные.

Пиримидиновые аналоги включают цитарабин (ара С или Арабинозид С), цитозин арабинозид, доксифлуридин, FLUDARA[®] (флударабин), 5-FU (5-фторурацил),
 15 флоксуридин, GEMZAR[®] (гемцитабин), TOMUDEX[®] (ратитрексед), TROXATYL[™] (триацетилюридин троксацитабин) и подобные.

Пуриновые аналоги включают LANVIS[®] (тиогуанин) и PURI-NETHOL[®] (меркаптопурин).

Антимитотические средства включают батабулин, эпотилон D (KOS-862), N-(2-((4-гидроксифенил)амино)пиридин-3-ил)-4-метоксибензолсульфонамид, иксабепилон (BMS
 20 247550), паклитаксел, TAXOTERE[®] (доцетаксел), PNU100940 (109881), патупилон, XRP-9881 (ларотаксел), винфлунин, ZK-EPO (синтетический эпотилон) и подобные.

Ингибиторы убихитин-лигазы включают ингибиторы MDM2, такие как нутлинс, ингибиторы NEDD8, такие как MLN4924 и подобные.

Соединения по настоящему изобретению также можно использовать в качестве радиосенсибилизаторов, которые усиливают эффективность лучевой терапии. Примеры лучевой терапии включают лучевую терапию с внешним пучком, телетерапию, брахитерапию и лучевую терапию с герметизированным или негерметизированным
 30 источником излучения и подобные.

Кроме того, соединения, имеющие формулу (I), можно использовать в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами, такими как ABRAXANE[™] (ABI-007), ABT-100 (ингибитор фарнезилтрансферазы), ADVEXIN[®] (Ad5CMV-p53 вакцина), ALTOCOR[®] или MEVACOR[®] (ловастатин), AMPLIGEN[®] (поли I:поли C12U, синтетическая РНК), APTOSYN[®] (эксизулинд), AREDIA[®] (памидроновая кислота), арглабин, L-аспарагиназа, атаместан (1-метил-3,17-дион-андроста-1,4-диен), AVAGE[®] (тазаротен), AVE-8062 (производное комбреастатина) BEC2 (митумомаб), кахектин или кахексин (фактор некроза опухоли), канваксин (вакцина), CEAVAC[®]
 40 (противораковая вакцина), CELEUK[®] (целмолейкин), CEPLENE[®] (гистамин дигидрохлорид), CERVARIX[®] (человеческая папилломавирусная вакцина), CHOP[®] (С: CYTOXAN[®] (циклофосфамид); Н: ADRIAMICIN[®] (гидроксидоксорибицин); О: Винкристин (ONCOVIN[®]); Р: преднизон), СУПАТ[™] (ципротерон ацетат), комбрестатин A4P, DAB(389)EGF (каталитический и транслокационный домены дифтерийного токсина, гибридного через His-Ala линкер с человеческим эпидермальным фактором роста) или TransMID-107R[™] (дифтерийные токсины), дакарбазин, дактиномицин, 5,6-диметилксантенон-4-уксусная кислота (DMXAA), енилурацил, EVIZON[™] (скваламин

лактат), DIMERICINE[®] (T4N5 липосомный лосьон), дискодермолид, DX-8951f (эксатекан мезилат), энзастаурин, EPO906 (эпитилон B), GARDASIL[®] (квадривалентный папилломавирус человека (Типы 6, 11, 16, 18) рекомбинантная вакцина),

- 5 GASTRIMMUNE[®], GENASENSE[®], GMK (ганглиозидная конъюгат-вакцина), GVAX[®] (вакцина против рака предстательной железы), галофугинон, гистерелин, гидроксикарбамид, ибандроновая кислота, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (цинтредекин бесудотокс), IL-13-pseudomonas экзотоксин, интерферон-α, интерферон-γ, JUNOVAN[™] или МЕРАСТ[™] (мифамуртид), лонафарниб, 5,10-
- 10 метилентетрагидрофолат, милтефосин (гексадецилфосфохолин), NEOVASTAT[®] (AE-941), NEUTREXIN[®] (триметрексат глюкуронат), NIPENT[®] (пентостатин), ONCONASE[®] (фермент рибонуклеаза), ONCOPHAGE[®] (вакцина для лечения меланомы), ONCOVAX[®] (IL-2 Вакцина), ORATHECIN[™] (рубитекан), OSIDEM[®] (клеточное лекарственное средство
- 15 на основе антитела), OVAREX[®] MAb (мышинное моноклональное антитело), паклитаксел, PANDIMEX[™] (агликоновые сапонины из женьшеня, включающие 20(S) протопанаксадиол (aPPD) и 20(S)протопанаксатриол (aPPT)), панитумумаб, PANVAC[®] -VF (проходящая клиническое испытание противораковая вакцина), пегаспаргаза, PEG
- 20 Интерферон A, феноксодиол, прокарбазин, ребимастан, REMOVAB[®] (катумаксомаб), REVLIMID[®] (леналидомид), RSR13 (эфапроксирал), SOMATULINE[®] LA (ланреотид), SORIATANE[®] (ацитретин), стауроспорин (*Strepomyces staurospores*), талабостат (PT100), TARGRETIN[®] (бексаротен), TAXOPREXIN[®] (DHA-паклитаксел), TELCYTA[®]
- 25 (канфосфамид, TLK286), темилифен, TEMODAR[®] (темозоломид), тесмилифен, талидомид, THERATOPE[®] (STn-KLH), тимитак (2-амино-3,4-дигидро-6-метил-4-оксо-5-(4-пиридилтио) хиназолин дигидрохлорид), TNFERADE[™] (аденовектор: носитель ДНК, содержащий ген для фактора-α некроза опухоли), TRACLEER[®] или ZAVESCA[®] (босентан), третиноин
- 30 (Retin-A), тетрандрин, TRISENOX[®] (триоксид мышьяка), VIRULIZIN[®], украин (производное алкалоидов из растения семейства маковых), витаксин (анти-альфаβ3 антитело), XCYTRIN[®] (мотексафин гадолиний), XINLAY[™] (атрасентан), XYOTAX[™] (паклитаксел полиглумекс), YONDELIS[®] (трабектедин), ZD-6126, ZINECARD[®]
- 35 (дексразоксан), ZOMETA[®] (золендроновая кислота), зорубицин и подобные.

Данные

- Определение применимости соединений, имеющих формулу I, в качестве связующих для, и ингибиторов, анти-апоптотических Bcl-2 и Bcl-xL белков, осуществляли с использованием Анализа Передачи Резонансной Энергии Флуоресценции с разрешением по времени (TR-FRET). Тб-анти-GST антитело закупали у компании Invitrogen (кат. № PV4216).

Синтез зонда

- Все реагенты, которые использовали, получали коммерческим путем, если не указано иное. Реагенты для пептидного синтеза, включая диизопропилэтиламин (DIEA), дихлорметан (DCM), N-метилпирролидон (NMP), гексафторфосфат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (HBTU), N-гидроксибензотриазол (HOBt) и пиперидин, получали от Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA или от American Bioanalytical, Natick, MA. Предварительно загруженные, содержащие 9-флуоренилметилоксикарбонил

(Fmoc) и аминокислоты картриджи (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) получали от ABI или Anaspec, San Jose, CA. Смолу для пептидного синтеза (Fmoc-Rink амидная MBHA смола) и Fmoc-Lys(Mtt)-OH получали от Novabiochem, San Diego, CA. Отдельный изомер 6-карбоксихлоресцеинсукцинимидилового сложный эфир (6-FAM-NHS) получали от Anaspec. Трифторуксусную кислоту (TFA) получали от Oakwood Products, West Columbia, SC. Тиоанизол, фенол, триизопропилсилан (TIS), 3,6-диокса-1,8-октандитиол (DODT) и изопропанол получали от Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Масс-спектры, полученные методом лазерной десорбционной ионизации с использованием матрицы (MALDI-MS), записывали на устройстве Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Масс-спектры, полученные методом ионизации электрораспылением (ESI-MS), записывали на устройстве Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA), как в положительном, так и в отрицательном режиме ионизации.

Общая процедура для твердофазного пептидного синтеза (SPPS)

Пептиды синтезировали с максимально 250 мкмоль предварительно загруженной смолы Ванга/реакционный сосуд на ABI 433A пептидном синтезаторе с использованием 250-мкмоль масштаба Fastmoc™ циклов связывания. Использовали предварительно загруженные картриджи, содержащие 1 ммоль стандартных Fmoc-аминокислот, за исключением положения присоединения флуорофора, где 1 ммоль Fmoc-Lys(Mtt)-OH загружали в картридж, с контролем ответной реакции проводимости. N-концевое ацетилирование осуществляли с использованием 1 ммоль уксусной кислоты в картридже в стандартных условиях связывания.

Удаление 4-метилтретила (Mtt) из лизина

Смолу из синтезатора промывали три раза дихлорметаном и хранили в мокром состоянии. 150 мл смеси 95:4:1 дихлорметан:триизопропилсилан:трифторуксусная кислота пропускали через слой смолы в течение 30 минут. Смесь приобретала насыщенный желтый цвет, затем обесцвечивалась до бледно-желтого цвета. 100 мл DMF пропускали через слой в течение 15 минут. Смолу затем промывали три раза при помощи DMF и фильтровали. Нингидриновые анализы показали сильный сигнал для первичного амина.

Мечение смолы при помощи 6-карбоксихлоресцеин-NHS (6-FAM-NHS)

Смолу обрабатывали 2 эквивалентами 6-FAM-NHS в 1% DIEA/DMF и перемешивали или встряхивали при температуре окружающей среды в течение ночи. По завершении этой процедуры смолу осушали, промывали три раза при помощи DMF, три раза при помощи (1% DCM и 1% метанол) и сушили с получением оранжевой смолы, которая была отрицательной по данным нингидринового анализа.

Общая процедура отщепления и удаления защиты связанного со смолой пептида

Пептиды отделяли от смолы путем встряхивания в течение 3 часов при температуре окружающей среды в расщепляющем коктейле, состоящем из 80% TFA, 5% воды, 5% тиоанизола, 5% фенола, 2,5% TIS и 2,5% EDT (1 мл/0,1 г смолы). Смолу удаляли фильтрованием и промывали два раза при помощи TFA. TFA выпаривали из фильтратов, и продукт осаждали простым эфиром (10 мл/0,1 г смолы), выделяли центрифугированием, промывали два раза простым эфиром (10 мл/0,1 г смол) и сушили с получением неочищенного пептида.

Общая процедура очистки пептидов

Неочищенные пептиды очищали на системе Gilson для препаративной ВЭЖХ с использованием программы анализа Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) на колонке с радиальным уплотнением, содержащей два 25×100 мм сегмента с набивкой Delta-Pak™ C18 15 мкм частицами с 100 Å размером пор, и элюировали одним из градиентных способов, перечисленных ниже. Один-два миллилитра раствора неочищенного пептида (10 мг/мл в 90% DMSO/вода) очищали в расчете на каждый ввод пробы. Пики, содержащие продукт (продукты) из каждого цикла очистки, объединяли и лиофилизировали. Все препаративные очистки осуществляли при скорости 20 мл/мин с элюентами в виде буфера А: 0,1% TFA-вода и буфера В: ацетонитрил.

Общая процедура для аналитической ВЭЖХ

Аналитическую ВЭЖХ осуществляли на системе Hewlett-Packard серии 1200 диодным матричным детектором и детектором флуоресценции Hewlett-Packard 1046A с использованием HPLC 3D ChemStation программы версии A.03.04 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) на колонке 4,6×250 мм YMC с насадкой из ODS-AQ 5 мкм частиц с 120 Å размером пор и элюировали одним из градиентных способов, перечисленных ниже, после преуравновешивания в исходных состояниях в течение 7 минут. Элюенты представляли собой буфер А: 0,1% TFA-вода и буфер В: ацетонитрил. Скорость потока для всех градиентов составляла 1 мл/мин.

F-Bak: Пептидный зонд: Ацетил--(SEQ ID NO:1)GQVGRQLAIGDK(6-FAM)--(SEQ ID NO:2) INR-NH₂

Fmoc-Rink амид MBHA смолу удлиняли с использованием общей процедуры пептидного синтеза с получением защищенного связанного со смолой пептида (1,020 г). Mtt группу удаляли, метили при помощи 6-FAM-NHS и расщепляли и удаляли защиту, как описано выше, с получением неочищенного продукта в виде оранжевого твердого вещества (0,37 г). Этот продукт очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ. Фракции основного пика испытывали методом аналитической ОФ-ВЭЖХ и чистые фракции выделяли и лиофилизировали, при этом основной пик давал указанное в заголовке соединение (0,0802 г) в виде желтого твердого вещества; MALDI-MS m/z=2137,1 ((M+H)⁺).

Альтернативный синтез пептидного зонда F-Bak: Ацетил--(SEQ ID NO:1) GQVGRQLAIGDK(6-FAM)--(SEQ ID NO:2)INR-NH₂

Сборку защищенного пептида осуществляли на 0,25 ммоль Fmoc-Rink амидной MBHA смоле (Novabiochem) на автоматическом пептидном синтезаторе Applied Biosystems 433A, осуществляя Fastmoc™ циклы связывания с использованием картриджей с предварительной загрузкой 1 ммоль аминокислоты, за исключением флуоресцеин(6-FAM)-меченного лизина, где 1 ммоль Fmoc-Lys(4-метилтретил) отвешивали в картридж. N-концевую ацетильную группу вводили путем добавления 1 ммоль уксусной кислоты в картридж и связывания, как описано выше. Селективное удаление 4-метилтретильной группы осуществляли при помощи раствора 95:4:1 DCM:TIS:TFA (об/об/об), пропускаемого через смолу в течение 15 минут, с последующим гашением потоком диметилформамида. Единственный изомер 6-карбоксифлуоресцеин-NHS подвергали взаимодействию с лизиновой боковой цепью в 1% DIEA в DMF и завершение реакции подтверждали при помощи нингидринового анализа. Пептид отщепляли от смолы и удаляли защиту боковых цепей путем обработки смесью 80:5:5:5:2,5:2,5 TFA:вода: фенол:тиоанизол:триизопропилсилан:3,6-диокса-1,8-октандитиол (об/об/об/об/об/об), и неочищенный пептид выделяли путем осаждения диэтиловым эфиром. Неочищенный пептид очищали при помощи обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, и его чистоту и идентичность подтверждали при помощи аналитической

обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии и лазерной десорбционной масс-спектрометрии с использованием матрицы ($m/z=2137,1 ((M+H)^+)$).

Анализ Передачи Резонансной Энергии Флуоресценции с разрешением по времени (TR-FRET).

Осуществляли серийные разведения репрезентативных соединений в диметилсульфоксиде (DMSO), начиная с 50 мкМ (2× исходной концентрации; 10% DMSO) и 10 мкл переносили в 384-луночный планшет. Затем 10 мкл смеси белок/зонд/антитело добавляли в каждую лунку при конечных концентрациях, указанных в таблице 1.

Таблица 1 Белок, зонд и антитело, используемые для TR-FRET анализов					
Белок	Зонд	Белок (нМ)	Зонд (нМ)	Антитело	Антитело (нМ)
GST-Bcl-2	F-Bak (SEQ ID No:1) (GQVGRQLAIGDK(6-FAM) (SEQ ID NO:2)INR-амид)	1	100	Tb-анти-GST	1
GST-Bcl-X _L	F-Bak (SEQ ID NO:1) (GQVGRQLAIGDK(6-FAM) (SEQ ID NO:2)INR-амид)	1	100	Tb-анти-GST	1

6-FAM=6- карбоксифлуоресцеин.; Tb=тербий; GST=глутатион S-трансфераза

Образцы затем смешивали на встряхивающем устройстве в течение 1 минуты и инкубировали еще в течение 3 часов при комнатной температуре. Для каждого анализа зонд/антитело и белок/зонд/антитело включали в каждый аналитический планшет в качестве отрицательного и положительного контролей, соответственно. Флуоресценцию измеряли на Envision (Perkin Elmer) с использованием фильтра возбуждения 340/35 нм (F-Bak пептид) и фильтров эмиссии 520/525 и 495/510 нм (Tb-меченное антигистидиновое антитело).

Константы ингибирования (K_i) для соединений в соответствии с настоящим изобретением и АВТ-737 и отношение селективности связывания (Bcl-X_L K_i :Bcl-2 K_i) для каждого показаны в таблице 2 ниже. Константа ингибирования (K_i) представляет собой константу диссоциации комплекса фермент-ингибитор или комплекса белок/малая молекула, где малая молекула ингибирует связывание одного белка с другим белком или пептидом. Когда K_i для соединения представлена как “>” (больше чем) некоторое цифровое значение, это означает, что значение сродства связывания (например, для Bcl-X_L) больше чем пределы детекции используемого анализа. Когда отношение селективности связывания для соединения представлено как “>” (больше чем) некоторое цифровое значение, это означает, что селективность конкретного соединения в отношении Bcl-2 по сравнению с Bcl-X_L, по меньшей мере, такая, которая соответствует указанному цифровому значению. Когда K_i для соединения представлена как “<” (меньше чем) некоторое цифровое значение, это означает, что значение сродства связывания (например, для Bcl-2) меньше чем пределы детекции используемого анализа. Константы ингибирования определяли с использованием уравнения Ванга (Wang Z-X., Exact Mathematical Expression For Describing Competitive Binding Of Two Different Ligands To A Protein Molecule. *FEBS Lett.* 1995, 360:111-4).

Таблица 2

TR-FRET средство связывания

Пример	Bcl-2 K_i , (мкМ)	Bcl-X _L K_i (мкМ)	Отношение селективности связывания (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

5	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
10	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
15	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
20	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
30	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
35	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
40	85	0.000236	0.011521	48.8
	86	0.000212	0.010522	49.6

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	122	0.000058	0.012144	209.4
	123	0.000015	0.001372	91.5
40				
45				

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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
5	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
10	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
15	170	0.000126	0.003802	30.2
	171	0.002942	0.052053	17.7
	172	0.002048	0.06569	32.1
20	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
25	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
30	181	0.000291	>0.660	>2271.9
	182	0.000087	>0.660	>7595.8
	183	0.000039	0.009428	240.5
35	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
40	188	0.000102	0.11529	1135.4
	189	0.000144	0.051724	358.6
	190	0.000512	0.097064	189.6
45	191	0.000073	0.009162	125.2

5	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
10	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
15	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
20	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
30	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
35	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
40	224	<0.00001	0.000999	>99.9
	225	0.00001	0.003482	>348.2
45				

5	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
10	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
15	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
20	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
25	243	0.00028	>0.660	>2357.6
	244	0.00016	>0.660	>4136.9
	245	0.001617	>0.660	>408.2
30	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
35	250	0.000266	0.21547	811
	251	0.000328	0.47166	1438.5
	252	0.000077	>0.660	>8570.3
40	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
45	257	0.000171	0.017126	100.2

5	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
10	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
15	268	0.000092	0.14465	1563.9
	269	не определяли	не определяли	не определяли
	270	0.003314	>0.660	>199.1
	271	0.006156	>0.660	>107.2
	272	0.000011	>0.660	>58011.8
20	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
25	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
30	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	не определяли	не определяли	не определяли
35	288	0.000177	>0.660	>3730.9
	289	0.000112	>0.660	>5917.7

5	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
10	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
15	300	не определяли	>0.660	не определяли
	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
20	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
25	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
30	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
35	320	0.001243	0.12873	103.6
	321	0.000689	>0.660	>957.9

5	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
10	327	0.000031	0.095575	3035.4
	328	0.001859	>0.660	>355.0
	329	0.000285	>0.660	>2319.5
15	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
20	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
25	339	0.014136	>0.660	>46.7
	340	0.007593	>0.660	>86.9
	341	0.012998	>0.660	>50.8
30	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
35	346	0.000018	0.20364	11405.2
	347	0.000243	0.30556	1256.7
	348	0.000302	0.029266	97.1
40	349	0.000467	0.024235	51.9
	350	0.00597	>0.660	>110.6
	351	0.001576	>0.660	>418.7
45	352	0.006825	>0.660	>96.7
	353	0.000292	>0.660	>2260.0

5	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
10	359	0.013481	>0.660	>49.0
	360	0.000228	0.14423	633.9
	361	0.007128	>0.660	>92.6
15	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
20	367	0.004608	>0.660	>143.2
	368	>1.195	>0.660	не определяли
	369	0.8382	>0.660	>0.8
25	370	0.000904	>0.660	>729.9
	371	0.008376	>0.660	>78.8
	372	>1.195	>0.660	не определяли
	374	0.002266	>0.660	>291.2
	375	0.011254	>0.660	>58.6
30	376	0.022405	>0.660	>29.5
	377	0.00014	0.32457	2317.4
	378	0.063003	>0.660	>10.5
35	379	0.25595	>0.660	>2.6
	380	0.000083	0.17491	2107.3
	381	0.000054	0.024207	448.3
40	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

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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	417	0.000046	0.003986	87.1
	418	0.000004	0.001566	404.7

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	449	0.000240	0.017841	74.4
	450	0.000299	0.032065	107.3
40				
45				

5	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
10	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
15	460	0.000049	0.028982	586.5
	461	0.000093	0.003650	39.4
	462	0.000026	0.018425	710.8
20	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
25	474	0.0081	не определяли	не определяли
	475	не определяли	не определяли	не определяли
	476	не определяли	не определяли	не определяли
30	477	0.0085	не определяли	не определяли
	478	не определяли	не определяли	не определяли
	479	не определяли	не определяли	не определяли
	480	не определяли	не определяли	не определяли
35	481	не определяли	не определяли	не определяли
	482	0.000064	0.349890	5442.9
	483	< 0.000010	0.005630	>563.0
40	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
45	488	< 0.000010	0.023459	>2345.9

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	520	< 0.000010	0.015378	>1537.8
	521	< 0.000010	0.004669	>466.9
	522	< 0.000010	0.002079	>207.9
45				

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	554	0.000034	0.057243	1674.6
	555	< 0.000010	0.006298	>629.8
40				
45				

5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	557	0.000025	0.144860	5754.1
	558	не определяли	не определяли	не определяли

Таблица 2 показывает применимость соединений, имеющих формулу I, для функционального ингибирования анти-апоптотического Bcl-2 белка. Также, к удивлению, таблица демонстрирует, что эти соединения имеют сравнительно меньшее сродство в отношении анти-апоптотического Bcl-xL белка, что, в свою очередь, приводит к высоким отношениям селективности связывания ($Bcl\text{-}xL\ K_i/Bcl\text{-}2\ K_i$) от >2 до >250000. Эта селективность в отношении Bcl-2 белка значительно выше, чем у соединений, раскрытых ранее в PCT US 2004/36770 и PCT US 2004/367911, примером которых является АВТ-737 в таблице 2.

Для некоторых соединений (например, 192 и 193) анализ не обнаружил какую-либо активность против либо Bcl-2 либо Bcl-XL в условиях, указанных выше в описании экспериментальной части FRET анализа. Как должно быть понятно специалистам в данной области, верхние и нижние пределы детекции в анализе зависят от условий анализа и, в частности, что касается FRET анализа, от концентрации зонда, который используют. Поскольку соединения, представленные в Примерах 192 и 193, демонстрируют K_i значения, которые выше пределов детекции в используемом формате

анализа, можно утверждать, что их сродство в отношении Bcl-2 и Bcl-XL меньше, чем верхний предел детекции в этих анализах. Однако они все же могут обладать сродством в отношении одного или обоих белков, и авторы настоящего изобретения ожидают, что они также обладают селективностью в отношении Bcl-2.

5 Анализ жизнеспособности тромбоцитов

Обогащенную тромбоцитами плазму (PRP) (полученную в лаборатории в соответствии с традиционными способами) инкубировали с АВТ-737 (4-(4-((4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((4-(((1R)-3-(диметиламино)-1-((фенилтио)метил)пропил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид) или соединениями по настоящему изобретению при различных концентрациях в течение пяти часов при 37°C. После инкубации тромбоциты уравнивали до комнатной температуры в течение 20 минут и затем добавляли равный объем Cell Titer Glo реагента (Promega Corporation). Образцы смешивали в течение двух минут и затем уравнивали еще в течение 10 минут при комнатной температуре. Генерируемую из образцов люминисценцию подсчитывали с использованием планшет-ридера LJI Analyst. Значения ИК₅₀ представляют собой концентрации соединения, необходимые для 50% ингибирования клеточной жизнеспособности.

Анализ жизнеспособности FL5.12/Bcl-2 клеток

FL5.12 представляет собой IL-3-зависимую пролимфоцитную мышиную клеточную линию, которая претерпевает апоптоз при удалении IL-3 как результат активации про-апоптотических Bcl-2 белков, таких как Bim и Puma. Стабильная сверхэкспрессия анти-апоптотического Bcl-2 белка (FL5.12/Bcl-2) защищает против апоптоза, индуцируемого удалением IL-3, путем секвестрации Bim и Puma. [Refs. Harada, et al. *PNAS* 101, 15313 (2004); Certo, et al. *Cancer Cell* 9, 351 (2006)]. Способность соединений убивать FL5.12/Bcl-2 клетки при удалении IL-3 является непосредственным показателем способности соединений ингибировать функцию анти-апоптотического Bcl-2 белка.

FL5.12/Bcl-2 дикого типа, сверхэкспрессирующие стабильные трансфектанты, культивировали в RPMI-1640, дополненной 2 mM L-глутамина, 10% FBS, 1 mM пирувата натрия, 2 mM HEPES, 1% пенициллина/стрептомицина (Invitrogen), 57 мкМ β-ME и 10% WENI-3B кондиционированной среды (источник IL-3), и поддерживали при 37°C и 5% CO₂. 1×10⁶ клеток/мл промывали 1×PBS и ресуспендировали в среде, не дополненной 10% WENI-3B, в течение 48 часов до осуществления анализов цитотоксичности. Клетки затем обрабатывали еще в течение 24 часов в присутствии различных концентраций указанных соединений. Жизнеспособность клеток оценивали при помощи CellTiter Glo анализа (Promega Corp.) в соответствии с рекомендациями изготовителя.

Анализ данных осуществляли с использованием GraphPad Prism 4.0, и результаты представлены в таблице 3 ниже.

Таблица 3

Клеточная активность

	FL5.12/Vcl-2	Тромбоциты собаки	Отношение селективности
	EC ₅₀	EC ₅₀ (мкМ)	(Тромбоциты EC ₅₀ / FL5.12/Vcl-2 EC ₅₀)
АВТ-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

5	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
10	86	0.074	36.27	489
	88	0.032	19.87	613
	89	0.065	31.95	495
	94	0.04	23.85	590
15	96	0.011	22.27	2043
	97	0.013	14.1	1052
	98	0.004	17.94	4849
	99	0.009	21.72	2440
20	100	0.015	31.25	2029
	102	0.02	20.21	996
	103	0.014	31.35	2305
	104	0.021	>50	>2392
25	105	0.013	30.31	2262
	106	0.009	15.24	1657
	109	0.036	>50	>1404
	120	0.319	>50	>157
30	121	0.038	0.309	8
	122	0.04	>50	>1259
	123	0.087	2.81	32
	125	0.01	44.83	4719
35	126	0.031	>50	>1618
	128	0.025	>50	>2000
	129	0.021	>50	>2415
	130	0.197	>50	>254
40	131	0.031	>50	>1597
	132	0.042	>50	>1196
	133	0.02	0.095	5
45				

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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	173	0.011	>50	>4587
	174	0.011	19.5	1857
	175	0.0062	не определяли	не определяли
	176	0.0585	не определяли	не определяли
	177	0.01966	не определяли	не определяли
35	178	0.0186	не определяли	не определяли
	179	0.02346	не определяли	не определяли
40				
45				

5	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
10	86	0.074	36.27	489
	88	0.032	19.87	613
	89	0.065	31.95	495
	94	0.04	23.85	590
15	96	0.011	22.27	2043
	97	0.013	14.1	1052
	98	0.004	17.94	4849
	99	0.009	21.72	2440
20	100	0.015	31.25	2029
	102	0.02	20.21	996
	103	0.014	31.35	2305
	104	0.021	>50	>2392
25	105	0.013	30.31	2262
	106	0.009	15.24	1657
	109	0.036	>50	>1404
	120	0.319	>50	>157
30	121	0.038	0.309	8
	122	0.04	>50	>1259
	123	0.087	2.81	32
	125	0.01	44.83	4719
35	126	0.031	>50	>1618
	128	0.025	>50	>2000
	129	0.021	>50	>2415
	130	0.197	>50	>254
40	131	0.031	>50	>1597
	132	0.042	>50	>1196
	133	0.02	0.095	5
45				

5	180	0.02047	не определяли	не определяли
	181	0.03353	не определяли	не определяли
	182	0.01242	не определяли	не определяли
	183	0.03077	не определяли	не определяли
	184	0.02698	не определяли	не определяли
10	185	0.06335	не определяли	не определяли
	186	0.02036	не определяли	не определяли
	187	0.34128	не определяли	не определяли
	188	0.02466	не определяли	не определяли
	189	0.01489	не определяли	не определяли
15	190	0.02421	не определяли	не определяли
	191	0.01172	не определяли	не определяли
	192	> 0.5	не определяли	не определяли
	193	> 0.5	не определяли	не определяли
	194	0.02697	не определяли	не определяли
20	195	0.01124	не определяли	не определяли
	196	0.01236	не определяли	не определяли
	197	0.00618	не определяли	не определяли
	198	nd	не определяли	не определяли
	199	0.02854	не определяли	не определяли
25	200	0.00629	не определяли	не определяли
	201	0.0174	не определяли	не определяли
	202	0.01383	не определяли	не определяли
	203	0.0223	не определяли	не определяли
	204	0.02738	не определяли	не определяли
30	205	0.03753	не определяли	не определяли
	206	0.00501	не определяли	не определяли
	207	0.1199	не определяли	не определяли
	208	0.26403	не определяли	не определяли
	209	0.13896	не определяли	не определяли
35	210	0.25691	не определяли	не определяли
	211	0.01713	не определяли	не определяли

5	212	> 0.5	не определяли	не определяли
	213	0.43216	не определяли	не определяли
	214	0.01569	не определяли	не определяли
	215	0.11576	не определяли	не определяли
	216	0.03985	не определяли	не определяли
10	217	0.02083	не определяли	не определяли
	218	0.033	не определяли	не определяли
	219	0.02296	не определяли	не определяли
	220	0.02403	не определяли	не определяли
	221	0.14872	не определяли	не определяли
15	222	0.02366	не определяли	не определяли
	223	0.03713	не определяли	не определяли
	224	0.02116	не определяли	не определяли
	225	0.02989	не определяли	не определяли
	226	0.02301	не определяли	не определяли
20	227	> 0.5	не определяли	не определяли
	228	> 0.5	не определяли	не определяли
	229	> 0.5	не определяли	не определяли
	230	0.17755	не определяли	не определяли
	231	0.0509	не определяли	не определяли
25	232	0.01228	не определяли	не определяли
	233	не определяли	не определяли	не определяли
	234	не определяли	не определяли	не определяли
	235	не определяли	не определяли	не определяли
	236	не определяли	не определяли	не определяли
30	237	не определяли	не определяли	не определяли
	238	0.05896	не определяли	не определяли
	239	0.01764	не определяли	не определяли
	240	0.20943	не определяли	не определяли
	241	не определяли	не определяли	не определяли
35	242	0.16457	не определяли	не определяли
	243	0.028	не определяли	не определяли

5	244	0.02025	не определяли	не определяли
	245	0.07244	не определяли	не определяли
	246	0.048	не определяли	не определяли
	247	0.01607	не определяли	не определяли
	248	0.04981	не определяли	не определяли
10	249	0.0412	не определяли	не определяли
	250	0.07951	не определяли	не определяли
	251	0.07812	не определяли	не определяли
	252	0.00662	не определяли	не определяли
	253	0.00758	не определяли	не определяли
15	254	0.01693	не определяли	не определяли
	255	> 0.5	не определяли	не определяли
	256	0.00889	не определяли	не определяли
	257	0.00934	не определяли	не определяли
	258	0.00911	не определяли	не определяли
20	259	> 0.5	не определяли	не определяли
	260	0.05944	не определяли	не определяли
	261	0.01701	не определяли	не определяли
	262	0.17622	не определяли	не определяли
	263	0.02835	не определяли	не определяли
25	264	0.02571	не определяли	не определяли
	265	0.24417	не определяли	не определяли
	266	0.01148	не определяли	не определяли
	267	0.05643	не определяли	не определяли
	268	0.06822	не определяли	не определяли
30	269	nd	не определяли	не определяли
	270	0.42893	не определяли	не определяли
	271	> 0.5	не определяли	не определяли
	272	0.19406	не определяли	не определяли
	273	0.07001	не определяли	не определяли
35	274	0.15519	не определяли	не определяли
	275	0.03801	не определяли	не определяли

5	276	0.06218	не определяли	не определяли
	277	> 0.5	не определяли	не определяли
	278	0.15272	не определяли	не определяли
	279	0.01623	не определяли	не определяли
	280	0.24715	не определяли	не определяли
10	281	0.06022	не определяли	не определяли
	282	0.09216	не определяли	не определяли
	283	> 0.5	не определяли	не определяли
	284	> 0.5	не определяли	не определяли
	285	> 0.5	не определяли	не определяли
15	286	0.27896	не определяли	не определяли
	287	не определяли	не определяли	не определяли
	288	0.06432	не определяли	не определяли
	289	0.02736	не определяли	не определяли
	290	0.04468	не определяли	не определяли
20	291	0.05801	не определяли	не определяли
	292	0.06916	не определяли	не определяли
	293	0.06806	не определяли	не определяли
	294	0.05981	не определяли	не определяли
	295	0.04634	не определяли	не определяли
25	296	0.18237	не определяли	не определяли
	297	0.01321	не определяли	не определяли
	298	0.01948	не определяли	не определяли
	299	0.07725	не определяли	не определяли
	300	0.06215	не определяли	не определяли
30	301	0.05945	не определяли	не определяли
	302	0.03238	не определяли	не определяли
	303	> 0.5	не определяли	не определяли
	304	0.41529	не определяли	не определяли
	305	> 0.5	не определяли	не определяли
35	306	0.00716	не определяли	не определяли
	307	> 0.5	не определяли	не определяли
40				
45				

5	308	> 0.5	не определяли	не определяли
	309	> 0.5	не определяли	не определяли
	310	0.00451	не определяли	не определяли
	311	0.0334	не определяли	не определяли
	312	0.01924	не определяли	не определяли
10	313	0.08289	не определяли	не определяли
	314	0.24014	не определяли	не определяли
	315	> 0.5	не определяли	не определяли
	316	0.06749	не определяли	не определяли
	317	0.08309	не определяли	не определяли
15	318	0.07695	не определяли	не определяли
	319	0.03141	не определяли	не определяли
	320	0.04158	не определяли	не определяли
	321	0.02909	не определяли	не определяли
	322	0.04445	не определяли	не определяли
20	323	0.09208	не определяли	не определяли
	324	0.13417	не определяли	не определяли
	325	0.25639	не определяли	не определяли
	326	0.03509	не определяли	не определяли
	327	0.00657	не определяли	не определяли
25	328	> 0.5	не определяли	не определяли
	329	0.12652	не определяли	не определяли
	330	> 0.5	не определяли	не определяли
	331	> 0.5	не определяли	не определяли
	332	> 0.5	не определяли	не определяли
30	333	0.10932	не определяли	не определяли
	334	0.06592	не определяли	не определяли
	335	0.03897	не определяли	не определяли
	336	0.00749	не определяли	не определяли
	337	0.12389	не определяли	не определяли
35	338	0.07113	не определяли	не определяли
	339	> 0.5	не определяли	не определяли
40				
45				

5	340	> 0.5	не определяли	не определяли
	341	> 0.5	не определяли	не определяли
	342	> 0.5	не определяли	не определяли
	343	0.05489	не определяли	не определяли
	344	0.07147	не определяли	не определяли
10	345	> 0.5	не определяли	не определяли
	346	0.01747	не определяли	не определяли
	347	0.04681	не определяли	не определяли
	348	0.0872	не определяли	не определяли
	349	0.14571	не определяли	не определяли
15	350	0.31119	не определяли	не определяли
	351	0.34452	не определяли	не определяли
	352	0.15632	не определяли	не определяли
	353	0.05828	не определяли	не определяли
	354	0.0056	не определяли	не определяли
20	355	> 0.5	не определяли	не определяли
	356	> 0.5	не определяли	не определяли
	357	> 0.5	не определяли	не определяли
	358	> 0.5	не определяли	не определяли
	359	> 0.5	не определяли	не определяли
25	360	0.10622	не определяли	не определяли
	361	> 0.5	не определяли	не определяли
	362	0.17126	не определяли	не определяли
	363	0.08692	не определяли	не определяли
	364	0.18474	не определяли	не определяли
30	365	> 0.5	не определяли	не определяли
	366	> 0.5	не определяли	не определяли
	367	> 0.5	не определяли	не определяли
	368	> 0.5	не определяли	не определяли
	369	> 0.5	не определяли	не определяли
35	370	0.26334	не определяли	не определяли
	371	> 0.5	не определяли	не определяли

5	372	> 0.5	не определяли	не определяли
	374	> 0.5	не определяли	не определяли
	375	> 0.5	не определяли	не определяли
	376	> 0.5	не определяли	не определяли
	377	0.08573	не определяли	не определяли
10	378	> 0.5	не определяли	не определяли
	379	> 0.5	не определяли	не определяли
	380	0.06849	не определяли	не определяли
	381	0.07185	не определяли	не определяли
	382	> 0.5	не определяли	не определяли
15	383	> 0.5	не определяли	не определяли
	384	0.10121	не определяли	не определяли
	385	0.05636	не определяли	не определяли
	386	0.15353	не определяли	не определяли
	387	0.08652	не определяли	не определяли
20	388	0.08288	не определяли	не определяли
	389	0.02812	не определяли	не определяли
	390	0.04118	не определяли	не определяли
	391	> 0.5	не определяли	не определяли
	392	не определяли	не определяли	не определяли
25	393	не определяли	не определяли	не определяли
	394	не определяли	не определяли	не определяли
	395	не определяли	не определяли	не определяли
	396	> 0.5	не определяли	не определяли
	397	не определяли	не определяли	не определяли
30	398	0.33382	не определяли	не определяли
	399	> 0.5	не определяли	не определяли
	400	0.00847	не определяли	не определяли
	401	0.00538	не определяли	не определяли
	402	0.01336	не определяли	не определяли
35	403	0.00292	не определяли	не определяли
	404	0.00234	не определяли	не определяли

5	405	0.01162	не определяли	не определяли
	406	0.02046	не определяли	не определяли
	407	0.0081	не определяли	не определяли
	408	0.00239	не определяли	не определяли
	409	0.0012	не определяли	не определяли
10	410	0.01386	не определяли	не определяли
	411	0.01145	не определяли	не определяли
	412	0.00948	не определяли	не определяли
15	474	0.0934	не определяли	не определяли
	475	0.223	не определяли	не определяли
	477	>1.67	не определяли	не определяли
	478	>5.0	не определяли	не определяли

Таблица 3 показывает применимость соединений, имеющих формулу I, для функционального ингибирования анти-апоптотического Bcl-2 белка в клеточном контексте. FL5.12 представляет собой IL-3-зависимую пролимфоцитную мышиную клеточную линию, которая претерпевает апоптоз при удалении IL-3 как результат активации семейства про-апоптотических Bcl-2 белков, таких как Bim и Puma. Стабильная сверхэкспрессия анти-апоптотического Bcl-2 белка (FL5.12/Bcl-2) защищает против апоптоза, индуцируемого удалением IL-3, путем секвестрации Bim и Puma. (Refs. Harada, et al. *PNAS* 2004, 101, 15313; Certo, et al. *Cancer Cell* 2006, 9, 351.) Способность соединений убивать FL5.12/Bcl-2 клетки при удалении IL-3 является непосредственным показателем способности соединений ингибировать функцию анти-апоптотического Bcl-2 белка. Соединения Формулы I чрезвычайно эффективно убивают FL5.12/Bcl-2 клетки в условиях удаления IL-3, как продемонстрировано низкими значениями EC₅₀.

Соединения по настоящему изобретению связываются с анти-апоптотическими Bcl-2 белками с высоким сродством и сильно ингибируют функцию анти-апоптотического Bcl-2 белка в клеточном контексте, и поэтому ожидают, что они будут полезными для лечения заболеваний, в процессе которых экспрессируется анти-апоптотический Bcl-2 белок.

Анти-апоптотический Bcl-xL белок был раскрыт в другом документе (*Cell* March 23, 2007, 128, 1173-1176.) как основной регулятор выживания циркулирующих тромбоцитов у животных. Генетические мутации Bcl-xL белка, которые уменьшают стабильность Bcl-xL белка и период полусуществования, вызывают снижение выживания тромбоцитов и продолжительности жизни у мышей, имеющих эти мутации. Сильный фармакологический ингибитор Bcl-xL белка, АВТ-737, вызывает быстрое, зависящее от концентрации снижение уровня циркулирующих тромбоцитов после инъекции у C57BL/6 мышей или собак породы бигль (*Cell* March 23, 2007, 128, 1173-1176; *Cell Death Differ.* May 2007; 14(5), 943-51). Таким образом, не желая ограничиваться теорией, можно ожидать, что соединения по настоящему изобретению, которые обладают пониженным сродством в отношении Bcl-xL, будут демонстрировать более низкие уровни апоптоза тромбоцитов по сравнению с ранее описанными соединениями с более высоким сродством к Bcl-xL.

Эффект соединений на выживание тромбоцитов можно непосредственно оценить ex

vivo путем исследования жизнеспособности выделенных тромбоцитов собаки в присутствии различных концентраций соединения. Данные, приведенные в таблице 3, показывают, что соединения Формулы I обладают значительно меньшим или не обладают никаким эффектом на жизнеспособность выделенных тромбоцитов собаки ex vivo (более высокие значения EC₅₀) по сравнению с соединениями, ранее раскрытыми в PCT US 2004/36770 и PCT US 2004/367911, примером которых является АВТ-737. Кроме того, отношение функциональной селективности (тромбоциты собаки EC₅₀ : FL5.12/ Bcl-2 EC₅₀) для соединений Формулы I находится в пределах от 32 до 4849, что значительно выше, чем для соединений, ранее раскрытых в PCT US 2004/36770 и PCT US 2004/367911, примером которых является АВТ-737.

Поскольку соединения, имеющие формулу I, связываются с анти-апоптотическим Bcl-2 белком при сравнительно более низком связывании с анти-апоптотическим Bcl-X_L белком, соединения могут найти применение в качестве лекарственных средств для лечения рака и аутоиммунных и иммунных заболеваний с уменьшением такого побочного эффекта, как тромбоцитопения (т.е. они будут бережливы в отношении циркулирующих тромбоцитов). Вовлечение Bcl-X_L в тромбоцитопению раскрыто в *Cell* March 23, 2007, 128, 1173-1176. Как описано в настоящей заявке и в других документах, сильный ингибитор Bcl-X_L белка, АВТ-737, вызывает дозозависимое уменьшение циркулирующих тромбоцитов после инъекции у C57BL/6 мышей или в собак (*Cell Death Differ.* May 2007; 14(5), 943-51). Соединения с пониженным сродством к Bcl-X_L демонстрируют значительно меньшее или вообще никакого уменьшения циркулирующих тромбоцитов. Таким образом, не желая ограничиваться теорией, можно ожидать, что соединения по настоящему изобретению, которые обладают пониженным сродством в отношении Bcl-X_L, будут демонстрировать более низкие уровни апоптоза тромбоцитов по сравнению с ранее описанными соединениями с более высоким сродством к Bcl-xL. EC₅₀ данные, приведенные в таблице 2, показывают эффекты введения соединений по настоящему изобретению, по сравнению с АВТ-737, на тромбоциты собаки.

Вовлечение Bcl-2 белка в рак мочевого пузыря, рак головного мозга, рак молочной железы, рак костного мозга, цервикальный рак, хронический лимфоцитарный лейкоз, колоректальный рак, эзофагеальный рак, гепатоцеллюлярный рак, лимфобластный лейкоз, фолликулярную лимфому, лимфоидные опухоли Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланому, миелогенный лейкоз, миелому, оральный рак, рак яичника, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, мелкоклеточный рак легкого, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелому, рак предстательной железы, рак селезенки и подобные описано в находящейся в совместном владении PCT US 2004/36770, опубликованной как WO 2005/049593, и PCT US 2004/37911, опубликованной как WO 2005/024636.

Вовлечение Bcl-2 белков в иммунные и аутоиммунные заболевания описано в *Current Allergy and Asthma Reports* 2003, 3, 378-384; *British Journal of Haematology* 2000, 110(3), 584-90; *Blood* 2000, 95(4), 1283-92; а также в *New England Journal of Medicine* 2004, 351(14), 1409-1418.

Вовлечение Bcl-2 белка в артрит раскрыто в находящейся в совместном владении временной патентной заявке США, серийный № 60/988479.

Вовлечение Bcl-2 белка в отторжение трансплантата костного мозга раскрыто в находящейся в совместном владении временной патентной заявке США, серийный № 11/941196 (Опубликованная заявка США 20080182845A1).

Сверхэкспрессия Bcl-2 белка взаимосвязана с резистентностью к химиотерапии, клиническим результатом, прогрессированием заболевания, общим прогнозом или сочетанием этих факторов при различных раковых заболеваниях и расстройствах иммунной системы. Раковые заболевания включают, но не ограничиваются этим, типы

5 гематологических и солидных опухолей, такие как акустическая нейрома, острый лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелогенный лейкоз (моноцитарный, миелобластный, аденокарцинома, ангиосаркома, астроцитомы, миеломоноцитарные и промиелоцитарные), острый t-клеточный лейкоз, базальноклеточная карцинома, карцинома желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, рак молочной

10 железы (включая эстрогеновый рецептор-положительный рак молочной железы), бронхогенная карцинома, лимфома Беркетта, цервикальный рак, хондросаркома, хордома, хориокарцинома, хронический лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома,

15 цистаденокарцинома, диспролиферативные изменения (дисплазии и метаплазии), эмбриональная карцинома, эндометриальный рак, эндотелиосаркома, эпендиома, эпителиальная карцинома, эритролейкоз, эзофагеальный рак, эстрогеновый рецептор-положительный рак молочной железы, эссенциальная тромбоцитемия, опухоль Эвинга, фибросаркома, желудочная карцинома, зародышевоклеточный тестикулярный рак,

20 трофобластное заболевание беременных, глиобластома, рак головы и шеи, заболевание тяжелой цепи, гемангиобластома, гепатома, гепатоцеллюлярный рак, негормональный рак предстательной железы, лейомиосаркома, липосаркома, рак легкого (включая мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого), лимфангиоэндотелио-саркома, лимфангиосаркома, лимфобластный лейкоз, лимфома (лимфома, включающая

25 диффузную крупно-В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому), злокачественные заболевания и гиперпролиферативные расстройства мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, легкого, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи и матки, лимфоидные опухоли Т-клеточного или В-клеточного происхождения, лейкоз,

30 медуллярная карцинома, медуллобластома, меланома, менингиома, мезотелиома, множественная миелома, миелогенный лейкоз, миелома, миксосаркома, нейробластома, олигодендроглиома, оральный рак, остеогенная саркома, рак яичника, панкреатический рак, папиллярные аденокарциномы, папиллярная карцинома, периферическая Т-клеточная лимфома, пинеалома, истинная полицитемия, рак предстательной железы

35 (включая негормональный (рефракторный) рак предстательной железы), ректальный рак, почечноклеточная карцинома, ретинобластома, рабдомиосаркома, саркома, карцинома слюнной железы, семинома, рак кожи, мелкоклеточная карцинома легкого, солидные опухоли (карциномы и саркомы), рак желудка, сквамозноклеточная карцинома, синовиома, карцинома потовых желез, тестикулярный рак (включая

40 зародышевоклеточный тестикулярный рак), рак щитовидной железы, макроглобулинемия Вальдестрема, тестикулярные опухоли, рак матки, опухоль Вильмса и подобные.

Также ожидают, что соединения, имеющие формулу I, будут ингибировать рост клеток, экспрессирующих Bcl-2 белок, происходящих из педиатрического рака или

45 опухоли, включая эмбриональную рабдомиосаркому, педиатрический острый лимфобластный лейкоз, педиатрический острый миелогенный лейкоз, педиатрическую альвеолярную рабдомиосаркому, педиатрическую анапластическую эпендимома, педиатрическую анапластическую крупноклеточную лимфому, педиатрическую

анапластическую медуллобластому, педиатрическую атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, педиатрический бифенотипический острый лейкоз, педиатрическую лимфому Беркетта, педиатрические раковые заболевания, относящиеся к семейству опухолей Эвинга, такие как примитивные
 5 нейроэктодермальные опухоли, педиатрическую диффузную анапластическую опухоль Вильмса, педиатрическую опухоль Вильмса с благоприятной гистологией, педиатрическую глиобластому, педиатрическую медуллобластому, педиатрическую нейробластому, педиатрический происходящий из нейробластомы миелоцитоматоз, педиатрические пред-В-клеточные раковые заболевания (такие как лейкоз),
 10 педиатрическую пстеосаркому, педиатрическую рабдоидную опухоль почки, педиатрическую рабдомиосаркому и педиатрические Т-клеточные раковые заболевания, такие как лимфома и рак кожи, и подобные.

Аутоиммунные расстройства включают синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, гемолитическую анемию,
 15 воспалительные заболевания и тромбоцитопению, острое или хроническое иммунное заболевание, связанное с трансплантацией органов, болезнь Аддисона, аллергические заболевания, алопецию, гнездную алопецию, атероматозное заболевание/артериосклероз, атеросклероз, артрит (включая остеоартрит, ювенильный хронический артрит, септический артрит, артрит Лайма, псориазический артрит и реактивный артрит),
 20 аутоиммунное буллезное заболевание, абеталипопротемию, заболевания, связанные с приобретенным иммунодефицитом, острое иммунное заболевание, связанное с трансплантацией органов, приобретенный акроцианоз, острые и хронические вызванные паразитами или инфекционные процессы, острый панкреатит, острая почечная недостаточность, острая ревматическая лихорадка, острый поперечный миелит,
 25 аденокарциномы, воздушные эктопические систолы, респираторный дистресс-синдром взрослых (острый), комплекс СПИД-деменция, алкогольный цирроз, алкогольное поражение печени, алкогольный гепатит, аллергический конъюнктивит, аллергический контактный дерматит, аллергический ринит, аллергию и астму, отторжение аллотрансплантата, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Альцгеймера,
 30 амиотрофический боковой склероз, анемию, стенокардию, анкилозирующий спондилит-связанное легочное заболевание, дегенерацию передних роговых клеток, антитело-опосредованная цитотоксичность, антифосфолипидный синдром, анти-рецепторные аллергические реакции, аневризму аорты и периферических артерий, расслоение аорты, артериальную гипертензию, артериосклероз, артериовенозную фистулу, артропатию,
 35 астению, астму, атаксию, атопическую аллергию, фибрилляцию предсердия (устойчивую или пароксизмальную), трепетание предсердия, атриовентрикулярную блокаду, атрофический аутоиммунный гипотиреоз, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный гепатит типа 1 (классический аутоиммунный или люпоидный гепатит), аутоиммунно-опосредованную гипогликемию, аутоиммунную
 40 нейтропению, аутоиммунную тромбоцитопению, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, В-клеточную лимфому, отторжение костного трансплантата, отторжение трансплантата костного мозга (ВМТ), облитерирующий бронхолит, блокаду ответвляющихся сосудов, ожоги, кахексию, сердечные аритмии, синдром временной остановки сердца, сердечные опухоли, кардиомиопатию, воспалительный ответ при
 45 искусственном кровообращении, отторжение хрящевого трансплантата, церебеллярно-кортикальные дегенерации, церебеллярные расстройства, хаотическую или многоочаговую тахикардию предсердия, связанные с химиотерапией расстройства, расстройства, вызванные хламидиями, choleosatatis, хронический алкоголизм,

хронический активный гепатит, синдром хронической усталости, хроническое иммунное заболевание, связанное с трансплантацией органов, хроническую эозинофильную пневмонию, хронические воспалительные патологии, хронический кандидоз, поражающий кожу и слизистые оболочки, хроническое обструктивное легочное

5 заболевание (COPD), хроническая салицилатная интоксикация, колоректальный variabelный неклассифицируемый иммунодефицит (вариабельная неклассифицируемая гипогаммаглобулинемия), конъюнктивит, связанное с заболеванием соединительной ткани интерстициальное легочное заболевание, контактный дерматит, положительную гемолитическую анемию Кумбса, аномальное увеличение правой стороны сердца в

10 результате легочного заболевания, болезнь Крейцфельда-Якоба, криптогенный аутоиммунный гепатит, криптогенный фиброзирующий альвеолит, культура-отрицательный сепсис, кистозный фиброз, связанные с цитокиновой терапией расстройства, болезнь Крона, деменция pugilistica, демиелинизирующие заболевания, геморрагическая лихорадка Денге, дерматит, склеродермический дерматит,

15 дерматологические состояния, связанное с дерматомиозитом/полимиозитом легочное заболевание, диабет, диабетическое артериосклеротическое заболевание, сахарный диабет, диффузное заболевание с тельцами Леви, расширенную кардиомиопатию, расширенную застойную кардиомиопатию, дискоидную красную волчанку, расстройства базальных ганглиев, диссеминирующую внутрисосудистую коагуляцию, синдром Дауна

20 в среднем возрасте, лекарственно-индуцированное интерстициальное легочное заболевание, лекарственно-индуцированный гепатит, лекарственно-индуцированные двигательные расстройства, индуцированные лекарственными средствами, которые блокируют ЦНС допаминовые рецепторы, лекарственную чувствительность, экзему, энцефаломиелит, эндокардит, эндокринопатию, энтеропатический синовит, эпиглоттит,

25 вирусную инфекцию Эпштейна-Барра, эритроцитопению, экстрапирамидальные и мозжечковые расстройства, семейный гематофагоцитарный лимфогистиоцитоз, отторжение фетального тимусного имплантата, атаксию Фридриха, функциональные расстройства периферических артерий, женское бесплодие, фиброз, фибротическое легочное заболевание, грибковый сепсис, газовую гангрену, язву желудка,

30 гигантоклеточный артериит, гломерулярный нефрит, гломерулонефрит, синдром Гудпастера, зобный аутоиммунный гипотиреозидизм (болезнь Хашимото), подагрический артрит, отторжение трансплантата любого органа или ткани, болезнь “трансплантат против хозяина”, грамотрицательный сепсис, грамположительный сепсис, гранулемы, вызванные внутриклеточными организмами, стрептококковая инфекция группы В (GBS),

35 болезнь Грейва, связанное с гемосидерозом легочное заболевание, волосистоклеточный лейкоз, болезнь Халлерордена-Шпатца, тиреоидит Хашимото, сенную лихорадку, отторжение сердечного трансплантата, гемахроматоз, гематопоетические злокачественные заболевания (лейкоз и лимфома), гемолитическую анемию, гемолитический уремический синдром/тромболитическую тромбоцитопеническую

40 пурпуру, кровоизлияние, геморрагическую пурпуру Геноха-Шенлейна, гепатит А, гепатит В, гепатит С, ВИЧ инфекцию/ВИЧ нейропатию, болезнь Ходжкина, гипопаратиреозидизм, хорею Хантингтона, гиперкинетические двигательные расстройства, аллергические реакции, аллергический пневмонит, гипертиреозидизм, гипокинетические двигательные расстройства, оценку гипоталамо-гипофизарно-

45 надпочечниковой оси, идиопатическую болезнь Аддисона, идиопатическую лейкопению, идиопатический легочный фиброз, идиопатическую тромбоцитопению, идиосинкратическое заболевание печени, младенческую спинально-мышечную атрофию, инфекционные заболевания, воспаление аорты, воспалительное заболевание кишечника,

инсулин-зависимый сахарный диабет, интерстициальный пневмонит, иридоциклит/увеит/ ретробульбарный неврит, ишемическое-реперфузионное поражение, ишемический удар, ювенильную пернициозную анемию, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильную спинально-мышечную атрофию, саркому Капоши, болезнь Кавасаки, отторжение

5 почечного трансплантата, болезнь легионеров, лейшманиоз, лепру, поражения кортикоспинальной системы, линейное IgA заболевание, липидему, отторжение трансплантата печени, болезнь Лайма, лимфодерму, лимфоцитарное инфильтративное легочное заболевание, малярию, мужское бесплодие идиопатическое или NOS, злокачественный гистиоцитоз, злокачественную меланому, менингит, менингококкемию,

10 микроскопический васкулит почек, мигреневую головную боль, митохондриальное мультисистемное расстройство, смешанное заболевание соединительных тканей, связанное со смешанным заболеванием соединительных тканей легочное заболевание, моноклональную гаммопатию, множественную миелому, множественные системные дегенерации (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager и Machado-Joseph), миалгические

15 энцефалит/болезнь Royal Free, злокачественную миастению, микроскопический васкулит почек, внутриклеточные *mycobacterium avium*, *mycobacterium tuberculosis*, миелодиспластический синдром, инфаркт миокарда, ишемические расстройства миокарда, назофарингеальную карциному, неонатальное хроническое легочное заболевание, нефрит, нефроз, нефротический синдром, нейродегенеративные

20 заболевания, нейрогенные I мышечные атрофии, нейтропеническую лихорадку, неалкогольный стеатогепатит, окклюзию абдоминальной аорты и ее ответвлений, окклюзивные артериальные расстройства, отторжение трансплантата органа, орхит/эпидидимит, орхит/вазэктомические обратимые процедуры, органомегалию, остеоартроз, остеопороз, угасание функции яичников, отторжение трансплантата поджелудочной

25 железы, паразитические заболевания, отторжение трансплантата паразитовидной железы, болезнь Паркинсона, пельвиоперитонит, обыкновенную пузырчатку, листовидную пузырчатку, пемфигоид, перенниальный ринит, перикардальное заболевание, периферическое атеросклеротическое заболевание, периферические сосудистые расстройства, перитонит, пернициозную анемию, факогенный увеит,

30 пневмоцистную пневмонию, пневмонию, ROEMS синдром (полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммопатия и синдром изменений кожи), пост-перфузионный синдром, пост-нагнетательный синдром, пост-МІ кардиотомический синдром, постинфекционное интерстициальное легочное заболевание, раннее угасание функции яичников, первичный билиарный цирроз, первичный

35 склерозирующий гепатит, первичную миксоэдему, первичную легочную гипертензию, первичный склерозирующий холангит, первичный васкулит, прогрессирующий супрануклеарный паралич, псориаз, псориаз типа 1, псориаз типа 2, псориагическую артропатию, легочную гипертензию, которая вторична заболеванию соединительной ткани, легочное проявление узелкового полиартерита, поствоспалительное

40 интерстициальное легочное заболевание, лучевой фиброз, лучевую терапию, болезнь Рейно, болезнь Рефсума, регулярную узкую QRS тахикардию, болезнь Рейтера, почечное заболевание NOS, реноваскулярную гипертензию, реперфузионное поражение, рестриктивную кардиомиопатию, связанное с ревматоидным артритом интерстициальное легочное заболевание, ревматоидный спондилит, саркоидоз, синдром Шмидта,

45 склеродерму, старческую хорею, старческую деменцию по типу телец Леви, синдром сепсиса, септический шок, сероотрицательные артропатии, шок, серповидноклеточную анемию, связанное с болезнью Шегрена легочное заболевание, синдром Шегрена, отторжение кожного аллотрансплантата, синдром кожных изменений, отторжение

трансплантата тонкого кишечника, аутоиммунную реакцию спермы, рассеянный склероз (всех подтипов), спинальную атаксию, спиноцеребеллярные дегенерации, спондилоартропатию, спорадическое заболевание, спорадическое заболевание с полигландулярным дефицитом типа I, полигландулярный дефицит типа II, болезнь Стилла, стрептококковый миозит, удар, структурные поражения мозжечка, субострый склерозирующий панэнцефалит, симпатическую офтальмию, обморок, сифилис сердечно-сосудистой системы, системную анафилаксию, синдром системного воспалительного ответа, системный ювенильный ревматоидный артрит, системную красную волчанку, связанное с системной красной волчанкой легочное заболевание, системный склероз, связанное с системным склерозом интерстициальное легочное заболевание, Т-клеточной или FAB ALL, болезнь Такаэсу/артериит, телеангиэктазию, Th2-тип и Th1-тип опосредованные заболевания, облитерирующий тромбангиит, тромбоцитопению, тиреоидит, токсичность, синдром токсического шока, трансплантаты, травму/кровотечение, аутоиммунный гепатит типа-2 (анти-LKM антитело гепатит), инсулинорезистентность типа B с *acanthosis nigricans*, аллергические реакции типа III, аллергические реакции типа IV, вызванную язвенным колитом артропатию, язвенный колит, нестабильную стенокардию, уремию, уросепсис, крапивницу, увеит, порок клапана сердца, варикозное расширение вен, васкулит, васкулитное диффузное легочное заболевание, венозные заболевания, венозный тромбоз, фибрилляцию желудочков, витилиго, острое печеночное заболевание, вирусные и грибковые инфекции, витальный энцефалит/асептический менингит, витально-ассоциируемый гемафагоцитарный синдром, грануломатоз Вегенера, синдром Вернике-Корсакова, болезнь Вильсона, отторжение ксенотрансплантата любого органа или ткани, связанную с иерсиниями и сальмонеллой артропатию и подобные.

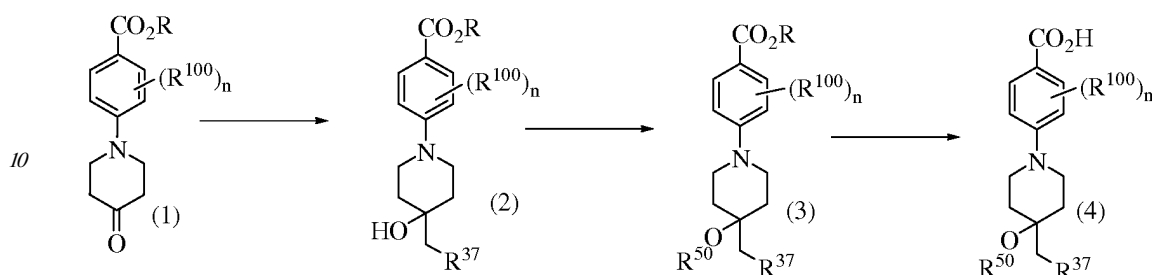
Схемы и экспериментальные получения

Следующие далее схемы представлены для обеспечения того, что считают наиболее полезным и легким для понимания описанных процедур и концептуальных аспектов настоящего изобретения. Соединения по настоящему изобретению можно получить с использованием способов химического синтеза, примеры которых представлены в настоящей заявке. Должно быть понятно, что порядок стадий в этих способах может меняться, что можно использовать другие реагенты, растворители и реакционные условия вместо тех, которые конкретно указаны, и что уязвимые группы могут быть защищены, и можно удалить их защиту, если это необходимо.

Следующие аббревиатуры имеют указанное значение. ADDP означает 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин; AD-mix-β означает смесь (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃ и K₂SO₄; 9-BBN означает 9-борабицикло(3,3,1)нонан; Вос означает трет-бутоксикарбонил; (DHQD)₂PHAL означает гидрохинидин 1,4-фталазиндиилдиэтиловый эфир; DBU означает 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен; DIBAL означает диизобутилалюминийгидрид; DIEA означает диизопропилэтиламин; DMAP означает N,N-диметиламинопиридин; DMF означает N,N-диметилформамид; dmpe означает 1,2-бис(диметилфосфино)этан; DMSO означает ДМСО; dppb означает 1,4-бис(дифенилфосфино)бутан; dppe означает 1,2-бис(дифенилфосфино)этан; dppf означает 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен; dppm означает 1,1-бис(дифенилфосфино)метан; EDAC-HCl означает гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида; Fmoc означает флуоренилметоксикарбонил; HATU означает гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N',N'-тетраметилурония; HMPA означает гексаметилфосфорамид; IPA означает изопропиловый спирт; MP-BH₃ означает

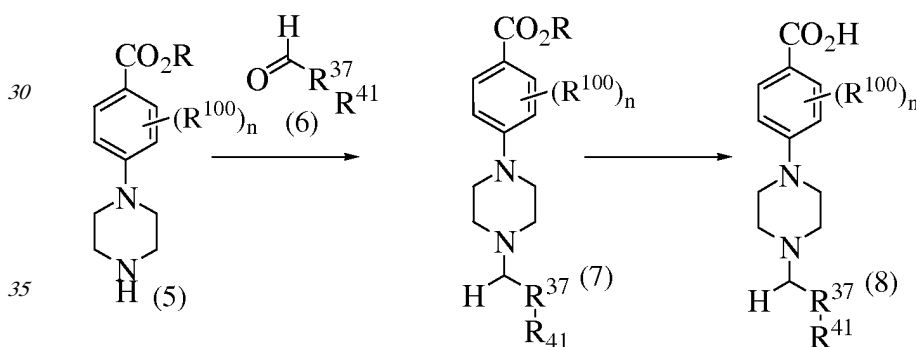
макропористый триэтиламмоний метилполистирол цианоборогидрид; ТЕА означает триэтиламин; TFA означает трифторуксусную кислоту; ТГФ означает тетрагидрофуран; NCS означает N-хлорсукцинимид; NMM означает N-метилморфолин; NMP означает N-метилпирролидин; PPh_3 означает трифенилфосфин.

Схема 1



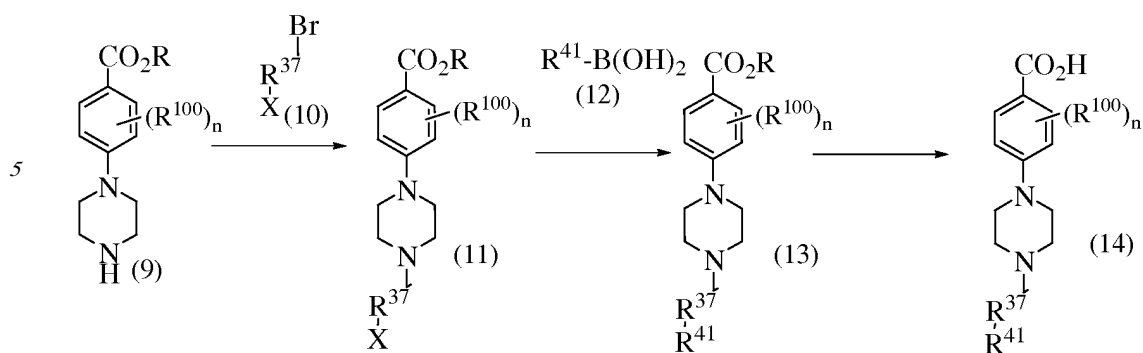
Соединения Формулы (4) можно получить, как показано на Схеме 1, и можно использовать, как описано в Схеме 7, для получения соединений Формулы (I), которые являются репрезентативными соединениями по настоящему изобретению. Соединения Формулы (1), где R представляет собой алкил, R^{100} имеет такое же значение, как описано для заместителей на R^{26} , и n имеет значение 1, 2 или 3; можно преобразовать в соединения Формулы (2) с использованием $\text{R}^{37}\text{CH}_2\text{MgX}^1$, где X^1 представляет собой галогенид, в растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим, простой эфир или тетрагидрофуран. Соединения Формулы (3) можно получить из соединений Формулы (2) с использованием сильного основания, такого как NaH, и R^{50}X^2 , где X^2 представляет собой галогенид, и R^{50a} имеет значение, описанное в настоящей заявке. Соединения Формулы (3), при их обработке водным раствором NaOH или LiOH, дадут соединения Формулы (4).

Схема 2



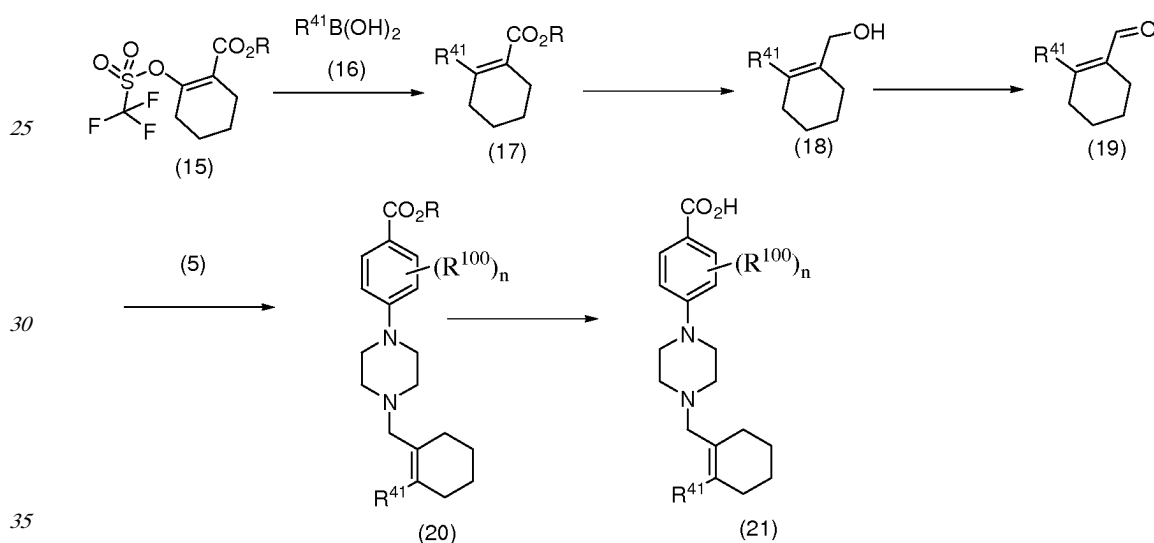
Как показано на Схеме 2, соединения Формулы (5) можно подвергнуть взаимодействию с соединениями Формулы (6) и восстановителем с получением соединений Формулы (7). Примеры восстановителя включают борогидрид натрия, цианоборогидрид натрия, натрия, цианоборогидрид на полимерном носителе и подобные. Реакцию типично осуществляют в растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим, метанол, тетрагидрофуран и дихлорметан или их смеси. Соединения Формулы (8) можно получить из соединений Формулы (7), как описано в Схеме 1, и можно использовать, как описано в Схеме 7, для получения соединений Формулы (I).

Схема 3



Соединения Формулы (9), при их взаимодействии с соединением Формулы (10), где X представляет собой галогенид или трифлат, и основанием, дадут соединение Формулы (11). Основания, полезные в этой реакции, включают триэтиламин, диизопропилэтиламин и подобные. Соединения Формулы (13), где R^{41} имеет значение, описанное в настоящей заявке для заместителей на R^{37} , можно получить из соединений Формулы (11) и соединений Формулы (12) с использованием условий связывания Сузуки, известных специалистам в данной области и легко доступных из литературы. Соединения Формулы (14) можно получить из соединений Формулы (13), как описано в Схеме 1, и можно использовать, как описано в Схеме 7, для получения соединений Формулы (I).

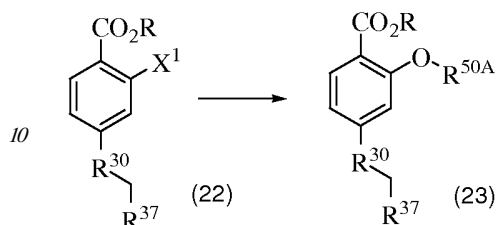
Схема 4



Как показано на Схеме 4, соединения Формулы (17) можно получить из соединений Формулы (15) и соединений Формулы (16), где R представляет собой алкил, и R^{41} имеет значение, описанное в настоящей заявке, с использованием условий связывания Сузуки, известных специалистам в данной области и легко доступных из литературы. Соединения Формулы (17) можно восстановить до соединений Формулы (18) с использованием восстановителя, такого как $LiAlH_4$, в растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим, диэтиловый простой эфир или ТГФ. Соединения Формулы (19) можно получить из соединений Формулы (18) с использованием перйодинана Dess-Martin или условий окисления Сверна, известных специалистам в данной области и легко доступных из литературы. Соединения Формулы (19) можно подвергнуть взаимодействию с соединением Формулы (5) и восстановителем с получением соединения Формулы (20). Примеры восстановителя включают борогидрид натрия, цианоборогидрид натрия,

натрия, цианоборогидрид на полимерном носителе и подобные. Реакцию типично осуществляют в растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим, метанол, тетрагидрофуран, 1,2-дихлорэтан и дихлорметан или их смеси. Соединения Формулы (21) можно получить из соединений Формулы (20), как описано в Схеме 1, и можно использовать, как описано в Схеме 7, для получения соединений Формулы (I).

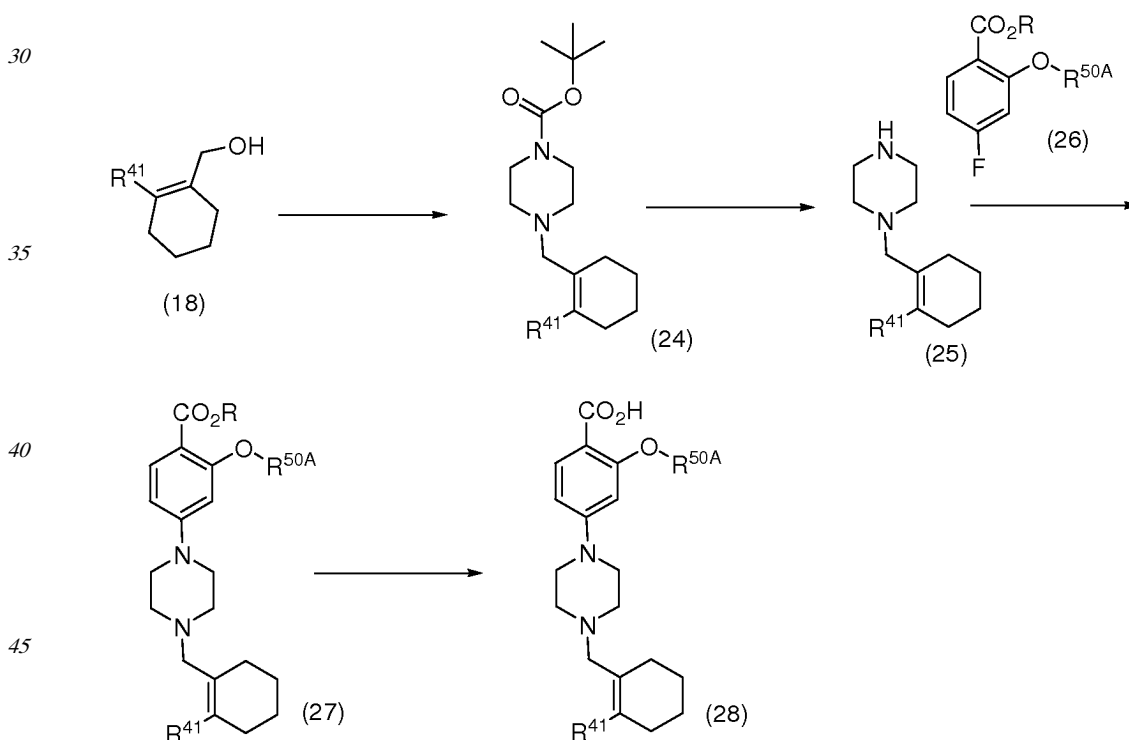
Схема 5



Как показано на Схеме 5, соединения Формулы (22), где R представляет собой алкил, можно преобразовать в соединения Формулы (23) путем взаимодействия первых, где X¹ представляет собой Cl, Br, I или CF₃SO₃-, и соединений Формулы R^{50A}-OH и катализатора, с или без первого основания. Примеры катализаторов включают комплекс трифторметансульфонат меди(I)•толуол, PdCl₂, Pd(OAc)₂ и Pd₂(dba)₃. Примеры первых оснований включают триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄ и их смеси.

Соединения Формулы (22) также можно преобразовать в соединения Формулы (23) путем взаимодействия первых, когда X¹ представляет собой Cl, F или NO₂, и соединений Формулы R^{50A}-OH с первым основанием. Примеры первых оснований включают триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄ и их смеси.

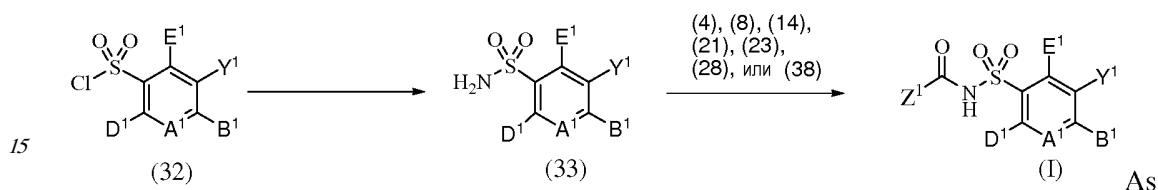
Схема 6



Соединения Формулы (18) можно подвергнуть взаимодействию с мезилхлоридом и

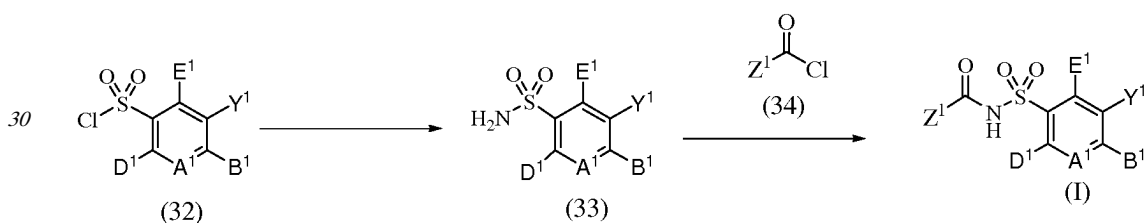
основанием, таким как, но не ограничиваясь этим, триэтиламин, с последующим взаимодействием с N-трет-бутоксикарбонилпиперазином с получением соединений Формулы (24). Соединения Формулы (25) можно получить путем взаимодействия соединений Формулы (24) с триэтилсиланом и трифторуксусной кислотой. Соединения Формулы (25) можно подвергнуть взаимодействию с соединениями Формулы (26) и HK_2PO_4 с получением соединений Формулы (27), в растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим, диметилсульфоксид. Соединения Формулы (28) можно получить из соединений Формулы (27), как описано в Схеме 1, и можно использовать, как описано в Схеме 7, для получения соединений Формулы (I).

Схема 7



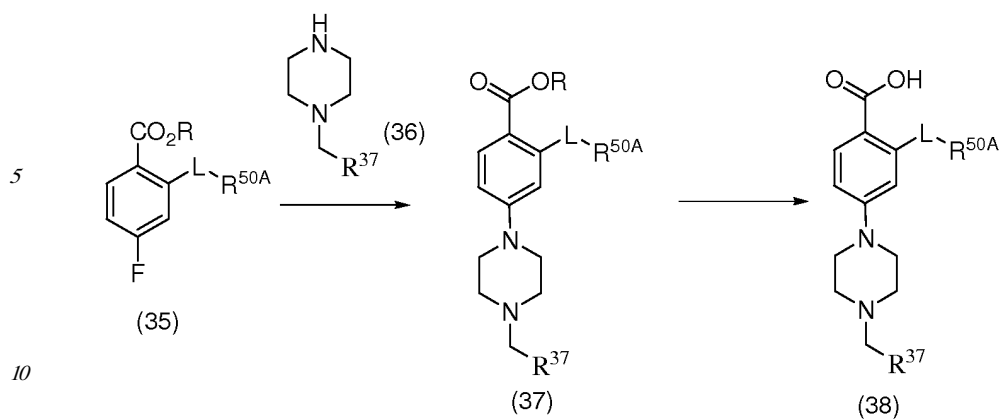
Как показано на Схеме 7, соединения Формулы (32), которые можно получить как описано выше, можно преобразовать в соединения Формулы (33) путем взаимодействия первых с аммиаком. Соединения Формулы (33) можно преобразовать в соединения Формулы (I) путем взаимодействия первых и соединений Формулы (4), (8), (14), (21), (23), (28) или (38) и связывающего агента, с или без первого основания. Примеры связывающего агента включают гидрохлорид 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил] карбодиимида, 1,1'-карбонилдиимидазол и гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония. Примеры первых оснований включают триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, 4-(диметиламино)пиридин и их смеси.

Схема 8



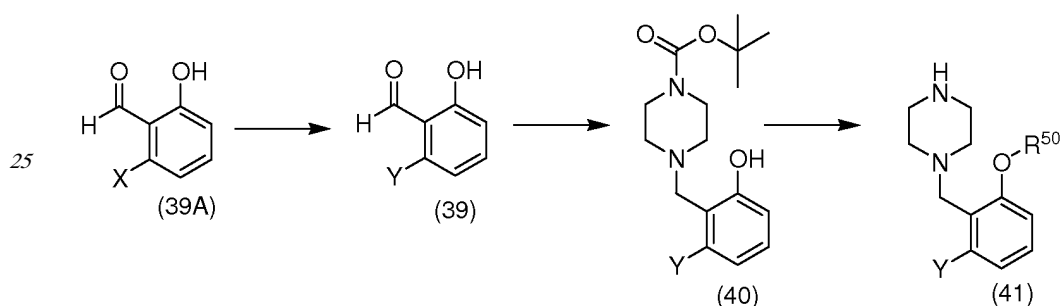
Соединения Формулы (33), полученные, как описано в Схеме 7, также можно преобразовать в соединения Формулы (I) путем взаимодействия первых и соединений Формулы (34) и первого основания. Примеры первых оснований включают, но не ограничиваются этим, гидрид натрия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, 4-(диметиламино)пиридин и их смеси.

Схема 9



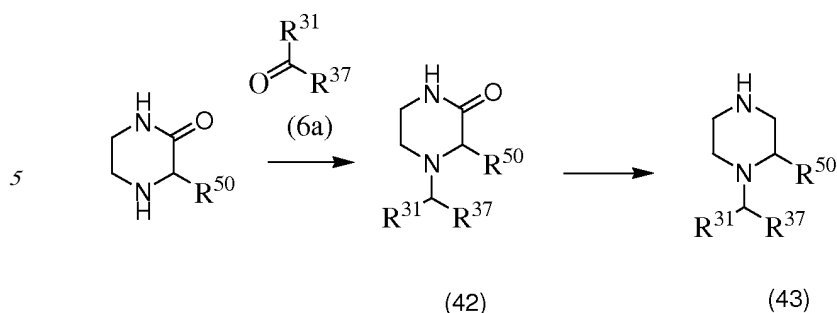
Как показано на Схеме 9, соединения Формулы (35), где L представляет собой связь, алкил, O, S, S(O), S(O)₂, NH и т.п., можно подвергнуть взаимодействию с соединениями Формулы (36) с получением соединений Формулы (37). Реакцию типично осуществляют при повышенных температурах в растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим, диметилсульфоксид, и может потребоваться использование основания, такого как, но не ограничиваясь этим, фосфат калия, карбонат калия и подобные. Соединения Формулы (38) можно получить из соединений Формулы (37), как описано в Схеме 1, и можно использовать, как описано в Схеме 7, для получения соединений Формулы (I).

Схема 10



Соединения Формулы (39), где Y имеет значение, описанное выше для заместителей на R³⁷, можно получить из соединений Формулы (39A), где X представляет собой галогенид или трифлат, и Y-B(OH)₂ с использованием условий связывания Сузуки, известных специалистам в данной области и легко доступных из литературы. Соединения Формулы (39) можно подвергнуть взаимодействию с трет-бутилпиперазин-1-карбоксилатом и восстановителем, таким как триацетоксиборогидрид натрия, с получением соединений Формулы (40). Реакцию типично осуществляют в растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим, метиленхлорид. Соединения Формулы (41) можно получить из соединений Формулы (40) путем взаимодействия последних с R⁵⁰X, где X представляет собой галогенид, и NaN в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, и затем полученное вещество можно обработать триэтилсиланом и трифторуксусной кислотой в дихлорметане. Соединения Формулы (41) можно использовать, как описано в Схеме 9, где CH₂R³⁷ такой, как показано в Формуле (41).

Схема 11



10 Как показано на Схеме 11, замещенные пиперазин-2-оны, где R^{50} представляет собой алкил, можно подвергнуть взаимодействию с соединениями Формулы (6a) и восстановителем, таким как триацетоксиборогидрид натрия, в дихлорметане с получением соединений Формулы (42). Соединения Формулы (42) можно восстановить до соединений Формулы (43) с использованием восстановителя, такого как, но не
15 ограничиваясь этим, литийалюминийгидрид, в растворителе, таком как, но не ограничиваясь этим, тетрагидрофуран. Соединения Формулы (43) можно использовать, как описано в Схеме 9, где CH_2R^{37} такой, как показано в Формуле (43).

Следующие примеры представлены для обеспечения того, что считают наиболее полезным и легким для понимания описанных процедур и концептуальных аспектов
20 настоящего изобретения. Представленные в качестве примеров соединения были названы с использованием ACD/ChemSketch Version 5.06 (05 June 2001, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), ACD/ChemSketch Version 12.01 (13 May 2009) или ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Промежуточные соединения были названы с использованием ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

25 ПРИМЕР 1

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 1А

трет-бутил 4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

30 4'-Хлорбифенил-2-карбальдегид (Пример 27С) (4,1 г), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (4,23 г) и триацетоксиборогидрид натрия (5,61 г) в CH_2Cl_2 (60 мл)

объединяли при перемешивании в течение 24 часов. Реакцию гасили метанолом и выливали в простой эфир. Раствор промывали водой и насыщенным соевым раствором, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 2-25%
35 этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 1В

1-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин

Соединение Примера 1А (3,0 г) и триэтилсилан (1 мл) перемешивали в CH_2Cl_2 (30
40 мл) и трифторуксусной кислоте (30 мл) в течение 2 часов и реакционную смесь концентрировали, и затем осуществляли поглощение смеси в простой эфир и концентрировали снова. Продукт использовали без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 1С

метил 4-фтор-2-феноксibenзоат

45 Метил 2-бром-4-фторбензоат (1 г), фенол (0,565 г), карбонат цезия (1,96 г), комплекс трифлат меди(I)·толуол (0,087 г) и этилацетат (0,034 мл) в толуоле (12 мл) перемешивали при 110°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали и хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 5% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 1D

метил 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоат
Соединение Примера 1C (630 мг), соединение Примера 1B и K_2CO_3 (707 мг)

перемешивали в диметилсульфоксиде при 125°C в течение 5 часов. Реакционную смесь
охлаждали и хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 10%
этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 1E

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзойная кислота

Соединение Примера 1D (600 мг) перемешивали в 25 мл смеси 2:1 диоксан/1M NaOH
при 60°C в течение 24 часов. Раствор охлаждали и доводили до pH 4 с использованием
раствора NaH_2PO_4 и концентрированной HCl и экстрагировали этилацетатом. Экстракт
промывали насыщенным соевым раствором и сушили (Na_2SO_4), фильтровали и
концентрировали.

ПРИМЕР 1F

3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)бензолсульфонамид

4-Фтор-3-нитробензолсульфонамид (2,18 г), (тетрагидропиран-4-ил)метиламин (1,14
г) и триэтиламин (1 г) перемешивали в тетрагидрофуране (30 мл) в течение 24 часов.
Раствор разбавляли этилацетатом, промывали раствором NaH_2PO_4 и насыщенным
соевым раствором и сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Продукт
растирали в порошок из этилацетата.

ПРИМЕР 1G

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-
2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Соединение Примера 1E (90 мг), соединение Примера 1F (45 мг), гидрохлорид 1-этил-
3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида (65 мг) и 4-диметиламинопиридин (22 мг)
перемешивали в CH_2Cl_2 (4 мл) в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали и
хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 20-100% этилацетата/гексан.

^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,55 (шир.с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,47 (д,
1H), 7,75 (д, 1H), 7,46 (м, 6H), 7,35 (м, 2H), 7,24 (м, 3H), 7,15 (д, 1H), 6,99 (дд, 1H), 6,82 (д,
2H), 6,75 (д, 1H), 6,38 (д, 1H), 3,86 (шир.д, 2H), 3,49 (м, 2H), 3,37 (шир.с, 2H), 3,15 (шир.с,
4H), 2,34 (шир.с, 4H), 1,91 (шир.с, 4H), 1,64 (шир.д, 2H), 1,29 (м, 3H).

ПРИМЕР 2

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-феноксiben-N-({4-[(тетрагидро-
2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 2A

4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)бензолсульфонамид

4-Аминобензолсульфонамид (6,80 г), тетрагидропиран-4-карбокcальдегид (4,96 г) и
триацетоксиборогидрид натрия (16,74 г) в тетрагидрофуране (300 мл) и уксусной кислоте
(15 мл) перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали и
осуществляли поглощение смеси в этилацетат. Полученный раствор промывали водой
и насыщенным соевым раствором, концентрировали и хроматографировали на
силикагеле с использованием смеси 50% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 2B

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-феноксiben-N-({4-[(тетрагидро-
2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 2A

вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆/D₂O) δ 7,54 (д, 1H), 7,46 (м, 8H), 7,36 (м, 4H), 7,24 (д, 1H), 7,13 (дд, 1H), 6,93 (д, 2H), 6,75 (д, 1H), 6,55 (д, 2H), 6,30 (д, 1H), 3,86 (дд, 2H), 3,36 (с, 2H), 3,28 (т, 2H), 3,10 (шир.с, 4H), 2,96 (д, 2H), 2,32 (шир.с, 4H), 1,76 (м, 1H), 1,64 (д, 2H), 1,20 (м, 2H).

ПРИМЕР 3

2-(бензилокси)-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 3А

метил 2-(бензилокси)-4-фторбензоат

Метил 4-фтор-2-гидроксибензоат (2,00 г), бензилбромид (1,54 мл) и карбонат цезия (4,60 г) в N,N-диметилформамиде (50 мл) перемешивали в течение 24 часов. Осуществляли поглощение смеси реакционной смеси в простой эфир и промывали 3х 1М раствором NaOH и насыщенным соевым раствором, затем концентрировали с получением чистого продукта.

ПРИМЕР 3В

метил 2-(бензилокси)-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 3А вместо соединения Примера 1С в Примере 1D.

ПРИМЕР 3С

2-(бензилокси)-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 3В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 3D

2-(бензилокси)-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 3С вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 10,90 (шир.с, 1H), 8,66 (м, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,33-7,55 (м, 12H), 7,18-7,27 (м, 3H), 6,61 (с, 1H), 6,56 (д, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,86 (шир.д, 2H), 3,40 (м, 2H), 3,31 (м, 8H), 2,34 (шир.с, 4H), 1,91 (шир.с, 2H), 1,64 (шир.д, 2H), 1,29 (м, 3H).

ПРИМЕР 4

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(2-фенилэтокси)бензамид

ПРИМЕР 4А

метил 4-фтор-2-фенэтоксибензоат

Метил 4-фтор-2-гидроксибензоат (1,00 г) и фенэтиловый спирт (0,64 мл) добавляли к трифенилфосфину (1,54 г) и диизопропилазодикарбоксилату (1,04 мл) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 5% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 4В

метил 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенэтоксибензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 4А вместо соединения Примера 1С в Примере 1D.

ПРИМЕР 4С

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенэтоксibenзойная кислота
 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 4В
 вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 4D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-
 2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(2-фенилэтокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 4С
 вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 10,75 (шир.с, 1Н), 8,66 (м, 2Н), 7,91 (д,
 1Н), 7,47 (м, 6Н), 7,20-7,40 (м, 8Н), 6,53 (д, 1Н), 6,47 (с, 1Н), 4,35 (т, 2Н), 4,03 (м, 1Н), 3,85
 (шир.д, 2Н), 3,38 (с, 2Н), 3,25 (м, 8Н), 3,13 (т, 2Н), 2,36 (шир.с, 4Н), 2,21 (шир.с, 2Н), 1,62
 (шир.д, 2Н), 1,20 (м, 2Н), 1,17 (м, 1Н).

ПРИМЕР 5

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-
 2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(фенилтио)бензамид

ПРИМЕР 5А

метил 4-фтор-2-(фенилтио)бензоат

5-Фтор-2-(метоксикарбонил)фенилбороновую кислоту (1,00 г), 2-(фенилтио)
 изоиндолин-1,3-дион (0,86 г) и (2-гидрокси-3,5-диизопропилбензоилокси)меди (0,29 г)
 перемешивали в диоксане (15 мл) при 50°C в течение 24 часов. Реакционную смесь
 хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 5% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 5В

метил 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(фенилтио)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 5А
 вместо соединения Примера 1С в Примере 1D.

ПРИМЕР 5С

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(фенилтио)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 5В
 вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 5D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-
 2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(фенилтио)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 5С
 вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,95 (шир.с, 1Н), 8,59 (м, 2Н), 7,93 (д,
 1Н), 7,63 (д, 1Н), 7,15-7,50 (м, 14Н), 6,73 (д, 1Н), 6,18 (с, 1Н), 3,82 (дд, 2Н), 3,36 (м, 4Н),
 3,32 (м, 2Н), 2,94 (шир.с, 4Н), 2,30 (шир.с, 4Н), 1,64 (м, 1Н), 1,61 (м, 2Н), 1,25 (м, 2Н).

ПРИМЕР 6

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(фенилтио)-N-({4-[(
 тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 5С
 вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 2А вместо соединения Примера
 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆/D₂O) δ 7,65 (д, 2Н), 7,55 (д, 1Н), 7,33-7,48
 (м, 12Н), 7,24 (м, 2Н), 6,73 (д, 1Н), 6,66 (д, 2Н), 6,17 (д, 1Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,34 (с, 2Н), 3,26
 (т, 2Н), 2,98 (д, 2Н), 2,92 (шир.с, 4Н), 2,25 (шир.с, 4Н), 1,78 (м, 1Н), 1,63 (д, 2Н), 1,20 (м,
 2Н).

ПРИМЕР 7

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(фенилтио)бензамид

ПРИМЕР 7А

4-(3-морфолинопропиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 3-(N-морфолинил)-1-пропиламин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 7В

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(фенилтио)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 5С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 7А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 10,20 (шир.с, 1H), 8,69 (м, 1H), 8,57 (д, 1H), 7,95 (дд, 2H), 7,71 (м, 1H), 7,31-7,51 (м, 10H), 7,12-7,26 (м, 3H), 6,68 (дд, 1H), 6,07 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,68 (м, 4H), 3,50 (м, 2H), 3,32 (м, 6H), 2,88 (м, 4H), 2,27 (м, 4H), 1,91 (м, 2H).

ПРИМЕР 8

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(фенилсульфонил)бензамид

ПРИМЕР 8А

метил 4-фтор-2-(фенилсульфонил)бензоат

Соединение Примера 5А (0,30 г) и KMnO₄ (1,80 г) перемешивали в уксусной кислоте (40 мл) при 60°C в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали через пробку из силикагеля, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 50% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 8В

метил 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(фенилсульфонил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 8А вместо соединения Примера 1С в Примере 1D.

ПРИМЕР 8С

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(фенилсульфонил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 8В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 8D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(фенилсульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 8С вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,95 (шир.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,41 (дд, 1H), 7,90 (м, 2H), 7,82 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,46 (м, 5H), 7,40 (м, 4H), 7,11 (м, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,62 (м, 1H), 4,36 (м, 1H), 3,82 (дд, 5 2H), 3,39 (м, 6H), 3,19 (м, 6H), 2,37 (шир.с, 4H), 1,91 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,26 (м, 2H).

ПРИМЕР 9

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(фенилсульфинил)бензамид

ПРИМЕР 9А

метил 4-фтор-2-(фенилсульфинил)бензоат

ОХОНЕ® (Dupont) (5,60 г) добавляли порциями в течение 1 часа к соединению Примера 5А (1,00 г) в смеси уксусной кислоты (30 мл), воды (30 мл) и CH_2Cl_2 (20 мл) и
 5 реакцию смесь перемешивали еще в течение 1 часа. Осуществляли поглощение реакционной смеси в этилацетат, промывали раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, водой и насыщенным соевым раствором, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 5-25% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 9В

10 метил 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(фенилсульфинил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 9А вместо соединения Примера 1С в Примере 1D.

ПРИМЕР 9С

15 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(фенилсульфинил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 9В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 9D

20 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(фенилсульфинил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 9С вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- $d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 8,51 (с, 1H), 7,85 (дд, 2H), 7,64 (д, 2H), 7,48 (м, 8H), 7,32 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,14 (м, 4H), 6,97 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,35 (д, 2H), 3,34 (м, 6H), 3,27 (т, 2H), 2,74 (шир.с, 4H), 1,93 (м, 1H), 1,64 (д, 2H), 1,28 (м, 2H).

ПРИМЕР 10

2-бензил-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 10А

30 метил 2-бензил-4-фторбензоат

5-Фтор-2-(метоксикарбонил)фенилбороновую кислоту (1,00 г), бензилбромид (0,50 мл), K_2CO_3 (1,75 г) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) (0,17 г) перемешивали в тетрагидрофуране (20 мл) при 60°C в течение 24 часов.

35 Реакционную смесь хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 2% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 10В

метил 2-бензил-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

40 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 10А вместо соединения Примера 1С в Примере 1D.

ПРИМЕР 10С

2-бензил-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 10В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 10D

45 2-бензил-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 10С

вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆/D₂O) δ 8,55 (д, 1Н), 7,90 (д, 1Н), 7,38-7,56 (м, 10Н), 7,25 (м, 2Н), 6,96 (д, 2Н), 6,83 (с, 2Н), 6,75 (д, 1Н), 4,06 (с, 2Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,48 (с, 2Н), 3,37 (д, 2Н), 3,25 (т, 2Н), 3,20 (шир.с, 4Н), 2,44 (шир.с, 4Н), 1,91 (м, 1Н), 1,63 (д, 2Н), 1,29 (м, 2Н).

ПРИМЕР 11

2-бензил-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 10С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 2А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,70 (шир.с, 1Н), 7,48 (м, 6Н), 6,88 (м, 6Н), 6,62 (м, 6Н), 6,42 (дд, 2Н), 3,83 (дд, 4Н), 3,24 (м, 6Н), 2,96 (м, 4Н), 1,82 (м, 2Н), 1,63 (м, 3Н), 1,18 (м, 4Н).

ПРИМЕР 12

2-бензил-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 10С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 7А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,90 (шир.с, 1Н), 8,80 (м, 1Н), 8,54 (д, 1Н), 7,91 (дд, 1Н), 7,48 (м, 7Н), 7,40 (д, 2Н), 7,26 (д, 2Н), 6,97 (дд, 2Н), 6,86 (м, 2Н), 6,76 (д, 1Н), 4,04 (м, 5Н), 3,72 (м, 4Н), 3,56 (м, 2Н), 3,40 (м, 8Н), 3,21 (м, 4Н), 2,34 (м, 2Н), 1,98 (м, 2Н).

ПРИМЕР 13

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(2-фенилэтил)бензамид

ПРИМЕР 13А

метил 4-фтор-2-фенэтилбензоат

Метил 2-бром-4-фторбензоат (1,00 г), (Е)-стирилбороновую кислоту (0,89 г), тетракис (трифенилфосфин)палладий(0) (0,50 г) и K₃PO₄ (2,28 г) перемешивали в диоксане (17 мл) при 90°C в течение 24 часов. Реакционную смесь хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 1-5% этилацетата/гексан. Раствор продукта в метаноле (10 мл) добавляли к 20% масс. свежеполученного сухого 5% Pd-С и перемешивали в течение 4 дней с H₂ в сосуде высокого давления. Смесь фильтровали через нейлоновую мембрану и концентрировали.

ПРИМЕР 13В

метил 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенэтилбензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 13А вместо соединения Примера 1С в Примере 1D.

ПРИМЕР 13С

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фенэтилбензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 13В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 13D

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-

пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонил)-2-фенэтилбензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 13С вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆/D₂O) δ 8,62 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,35-7,52 (м, 6H), 7,19 (м, 2H), 7,13 (м, 2H), 6,99 (м, 4H), 6,83 (д, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,65 (с, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,24 (м, 2H), 3,18 (т, 2H), 3,11 (шир.с, 4H), 2,91 (т, 2H), 2,48 (м, 2H), 2,38 (шир.с, 4H), 1,81 (м, 1H), 1,54 (д, 2H), 1,23 (м, 2H).

ПРИМЕР 14

2-(бензиламино)-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 14А

метил 2-(бензиламино)-4-фторбензоат

Метил 2-амино-4-фторбензоат (0,90 г), бензальдегид (0,54 мл), триацетоксиборогидрид натрия (1,58 г) и уксусную кислоту (0,3 мл) в CH₂Cl₂ (20 мл) перемешивали в течение 3 часов. Реакцию гасили метанолом, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 5% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 14В

метил 2-(бензиламино)-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 14А вместо соединения Примера 1С в Примере 1D.

ПРИМЕР 14С

2-(бензиламино)-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 14В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 14D

2-(бензиламино)-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 14С вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆/D₂O) δ 8,58 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,59 (д, 2H), 7,48 (м, 2H), 7,43 (м, 4H), 7,20-7,29 (м, 8H), 6,15 (д, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,85 (м, 2H), 3,49 (м, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,26 (т, 2H), 3,12 (шир.с, 4H), 2,39 (шир.с, 4H), 1,90 (м, 1H), 1,62 (д, 2H), 1,27 (м, 2H).

ПРИМЕР 15

2-анилино-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 15А

метил 4-фтор-2-(фениламино)бензоат

Метил 2-бром-4-фторбензоат (1,00 г), анилин (0,47 мл), ацетат палладия(II) (0,048 г), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (0,214 г) и Cs₂CO₃ (2,08 г) в толуоле (12 мл) перемешивали при 90°C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 5-50% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 15В

метил 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(фениламино)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 15А вместо соединения Примера 1С в Примере 1D.

ПРИМЕР 15C

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(фениламино)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 15B вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 15D

2-анилино-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 15C вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,55 (шир.с, 1H), 8,56 (м, 2H), 7,92 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,47 (м, 6H), 7,25 (м, 4H), 7,12 (д, 2H), 6,95 (м, 2H), 6,53 (с, 1H), 6,38 (дд, 1H), 3,81 (дд, 2H), 3,37 (шир.с, 4H), 3,12 (шир.с, 4H), 2,41 (шир.с, 4H), 1,91 (м, 1H), 1,61 (шир.д, 2H), 1,23 (м, 4H).

ПРИМЕР 16

2-анилино-4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 15C вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 2A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆/D₂O) δ 7,78 (д, 1H), 7,52 (д, 2H), 7,47 (м, 6H), 7,36 (м, 3H), 7,27 (м, 3H), 7,11 (м, 2H), 6,90 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,31 (д, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,82 (м, 2H), 3,37 (с, 2H), 3,26 (т, 2H), 3,05 (шир.с, 4H), 2,93 (д, 2H), 2,37 (шир.с, 4H), 1,77 (м, 1H), 1,63 (д, 2H), 1,20 (м, 2H).

ПРИМЕР 17

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-метокси-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 17A

метил 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метоксибензоат

Метил 4-бром-2-метоксибензойную кислоту (700 мг), соединение Примера 1B (983 мг), K₃PO₄ (909 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (78 мг) и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил (102 мг) перемешивали в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл) при 80°C в течение 24 часов. Реакционную смесь хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 20-50% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 17B

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метоксибензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 17A вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 17C

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-метокси-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 17B вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 10,81 (шир.с, 1H), 8,64 (м, 2H), 7,96 (д, 1H), 7,20-7,54 (м, 10H), 6,52 (д, 1H), 6,46 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,40 (м, 4H), 3,27 (шир.с, 4H), 2,39 (шир.с, 4H), 1,91 (м, 1H), 1,62 (шир.д, 2H), 1,27 (м, 4H).

ПРИМЕР 18

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид
ПРИМЕР 18А

метил 4,4-диметил-2-(трифторметилсульфонилокси)циклогекс-1-енкарбоксилат

К суспензии промытого гексаном NaH (17 г) в дихлорметане (700 мл) добавляли 5,5-
диметил-2-метоксикарбонилциклогексанон (38,5 г) по каплям при 0°C. После
перемешивания в течение 30 минут смесь охлаждали до -78°C и добавляли
трифторметансульфоновый ангидрид (40 мл). Реакционную смесь нагревали до
комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Органический слой
промывали насыщенным соевым раствором, сушили и концентрировали с получением
продукта.

ПРИМЕР 18В

метил 2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енкарбоксилат

Соединение Примера 18А (62,15 г), 4-хлорфенилбороновую кислоту (32,24 г), CsF
(64 г) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (2 г) в 2:1 смеси 1,2-диметоксиэтан/
метанол (600 мл) нагревали до 70°C в течение 24 часов. Смесь концентрировали.
Добавляли простой эфир (4×200 мл) и смесь фильтровали. Объединенный эфирный
раствор концентрировали с получением продукта.

ПРИМЕР 18С

(2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метанол

К смеси LiBH₄ (13g), соединения Примера 18В (53,8 г) и простого эфира (400 мл)
добавляли метанол (25 мл), медленно через шприц. Смесь перемешивали при комнатной
температуре в течение 24 часов. Реакцию гасили 1н раствором HCl при охлаждении
льдом. Смесь разбавляли водой и экстрагировали простым эфиром (3×100 мл).
Экстракты сушили и концентрировали. Неочищенный продукт хроматографировали
на силикагеле с использованием смеси 0-30% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 18D

метил 2-бром-4-(пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя пиперазин вместо соединения
Примера 1В и метил 2-бром-4-фторбензоат вместо соединения Примера 1С в Примере
1D.

ПРИМЕР 18Е

метил 2-бром-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-
1-ил)бензоат

MsCl (7,5 мл) добавляли через шприц к соединению Примера 18С (29,3 г) и
триэтиламину (30 мл) в CH₂Cl₂ (500 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение 1
минуты. Добавляли соединение Примера 18D (25 г) и реакционную смесь перемешивали
при комнатной температуре в течение 24 часов. Суспензию промывали насыщенным
соевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный продукт
хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 10-20% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 18F

метил 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-
феноксibenзоат

Соединение Примера 18Е (500 мг), фенол (195 мг), Cs₂CO₃ (674 мг), 1-нафтоевую
кислоту (356 мг), комплекс трифлат меди(I)-толуол (45 мг), этилацетат (0,016 мл) и 4Å
молекулярные сита (50 мг) в толуоле (2 мл) перемешивали при 105°C в течение 24 часов.
Реакционную смесь охлаждали и осуществляли поглощение смеси в этилацетат (100

мл) и воду (40 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали 2х раствором Na_2CO_3 и насыщенным соевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 20% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 18G

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 18F вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 18H

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 18G вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 7A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,10 (шир.с, 1H), 8,76 (м, 1H), 8,46 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,23 (д, 2H), 7,06 (дд, 2H), 6,99 (дд, 1H), 6,81 (д, 2H), 6,74 (д, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,62 (м, 4H), 3,46 (м, 2H), 3,13 (м, 4H), 2,76 (м, 2H), 2,48 (м, 2H), 2,22 (м, 6H), 1,97 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,40 (т, 2H), 1,06 (м, 7H), 0,94 (с, 3H).

ПРИМЕР 19

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 19A

метил 5,5-диметил-2-(трифторметилсульфонилокси)циклогекс-1-енкарбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4,4-диметил-2-метоксикарбонилциклогексанон вместо 5,5-диметил-2-метоксикарбонилциклогексанона в Примере 18A.

ПРИМЕР 19B

метил 2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енкарбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 19A вместо соединения Примера 18A в Примере 18B.

ПРИМЕР 19C

(2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енил)метанол

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 19B вместо соединения Примера 18B в Примере 18C.

ПРИМЕР 19D

метил 2-бром-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 19C вместо соединения Примера 18C в Примере 18E.

ПРИМЕР 19E

метил 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 19D вместо соединения Примера 18E в Примере 18F.

ПРИМЕР 19F

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-

феноксibenзойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 19E вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 19G

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{(3-морфолин-4-илпропил)амино}-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 19F вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 7A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,10 (шир.с, 1H), 8,71 (м, 1H), 8,42 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,21 (дд, 2H), 7,10 (д, 2H), 6,96 (дд, 1H), 6,78 (д, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,61 (м, 4H), 3,44 (м, 2H), 3,09 (м, 4H), 2,71 (м, 2H), 2,44 (м, 4H), 2,21 (м, 4H), 1,96 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,47 (т, 2H), 1,17 (м, 3H), 1,08 (м, 4H), 0,95 (с, 3H).

ПРИМЕР 20

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-5-илокси)-N-(4-{(3-морфолин-4-илпропил)амино}-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 20A

этил 2-(1H-индазол-5-илокси)-4-фторбензоат

Этил 2,4-дифторбензоат (1,14 г), K₃PO₄ (1,30 г) и 5-гидроксииндазол (0,90 г)

перемешивали при 110°C в диглиме (12 мл) в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали и выливали в простой эфир. Раствор промывали три раза раствором 1M NaOH и насыщенным соевым раствором и сушили. Раствор затем концентрировали, и неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 20% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 20B

трет-бутил 4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя N-трет-бутоксикарбонилпиперазин вместо соединения Примера 18D в Примере 18E.

ПРИМЕР 20C

1-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин

Этот Пример получали, используя соединение Примера 20B вместо соединения Примера 1A в Примере 1B.

ПРИМЕР 20D

этил 2-(1H-индазол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Соединение Примера 20A (330 мг), соединение Примера 20C (335 мг) и HK₂PO₄ (191 мг) перемешивали в диметилсульфоксиде (5 мл) при 140°C в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали три раза водой, промывали насыщенным соевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 30% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 20E

2-(1H-индазол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 20D

вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 20F

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-5-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 20E вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 7A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,03 (шир.с, 1H), 11,25 (шир.с, 1H), 8,70 (м, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,94 (дд, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,06 (м, 4H), 6,96 (дд, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,23 (с, 1H), 3,61 (м, 4H), 3,44 (м, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,42 (м, 4H), 2,18 (м, 4H), 1,99 (м, 2H), 1,91 (д, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,17 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 21

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 21A

4-(1-метилпиперидин-4-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-амино-N-метилпиперидин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 21B

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 20E вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 21A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,80 (шир.с, 1H), 10,70 (шир.с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,36 (д, 2H), 7,06 (м, 2H), 6,95 (м, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,24 (с, 1H), 3,35 (м, 4H), 3,18 (м, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,80 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,20 (м, 4H), 1,99 (м, 2H), 1,91 (с, 3H), 1,54 (м, 1H), 1,41 (т, 2H), 1,22 (м, 2H), 1,09 (с, 6H).

ПРИМЕР 22

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илокси)бензамид

ПРИМЕР 22A

этил 4-фтор-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илокси)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя 5-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолин вместо 5-гидроксииндазола в Примере 20A.

ПРИМЕР 22B

этил 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илокси)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 22A вместо соединения Примера 20A в Примере 20D.

ПРИМЕР 22C

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илокси)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 22В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

5 ПРИМЕР 22D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илокси)бензамид

10 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 22С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 7А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 10,95 (шир.с, 1H), 8,83 (м, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,21 (дд, 2H), 7,06 (д, 2H), 6,62 (м, 2H), 6,42 (д, 1H), 6,11 (д, 1H), 5,61 (шир.с, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,61 (м, 4H), 3,48 (м, 2H), 3,17 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,74 (м, 2H), 2,63 (м, 2H), 2,44 (м, 4H), 2,19 (м, 4H), 1,97 (м, 4H), 1,79 (м, 4H), 1,41 (т, 2H), 1,17 (м, 4H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 23

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 22С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 21А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

25 ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,10 (шир.с, 1H), 8,71 (м, 1H), 8,42 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,21 (дд, 2H), 7,10 (д, 2H), 6,96 (дд, 1H), 6,78 (д, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,61 (м, 4H), 3,44 (м, 2H), 3,09 (м, 4H), 2,71 (м, 2H), 2,44 (м, 4H), 2,21 (м, 4H), 1,96 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,47 (т, 2H), 1,17 (м, 3H), 1,08 (м, 4H), 0,95 (с, 3H).

30 ПРИМЕР 24

4-(4-{[4'-хлор-4-(пирролидин-1-илметил)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-(3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил)сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 24А

35 метил 5-формил-2-(трифторметилсульфонилокси)бензоат

Трифторметансульфоновый ангидрид (7,74 мл) добавляли к метил 5-формил-2-гидроксibenзоату (7,5 г) в 150 мл CH₂Cl₂ при 0°C и реакционную смесь перемешивали и давали нагреться до комнатной температуры в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли при помощи CH₂Cl₂ (150 мл), промывали 3х насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 24В

метил 4'-хлор-4-формилбифенил-2-карбоксилат

45 Соединение Примера 24А (14,5 г), 4-хлорфенилбороновую кислоту (6,88 г), CsF (12,2 г) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) перемешивали при 70°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали. Осуществляли поглощение неочищенного продукта в этилацетат (250 мл), промывали 3х 1М раствором

NaOH и насыщенным соевым раствором, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 10% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 24C

метил 4'-хлор-4-(пирролидин-1-илметил)бифенил-2-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 24B вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и пирролидин вместо трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата в Примере 1A.

ПРИМЕР 24D

(4'-хлор-4-(пирролидин-1-илметил)бифенил-2-ил)метанол

DIBAL в гексане (1M, 5,9 мл) добавляли к соединению Примера 24C (650 мг) в CH₂Cl₂ (30 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут. Реакцию гасили медленным добавлением метанола (2 мл) и 1M раствора NaOH (10 мл), и полученный раствор экстрагировали два раза этилацетатом. Экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 24E

4'-хлор-4-(пирролидин-1-илметил)бифенил-2-карбальдегид

Перйодинан Dess-Martin (1,30 г) добавляли к соединению Примера 24D (770 мг) в CH₂Cl₂ (30 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 1% триэтиламина в 25% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 24F

метил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-фторбензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-гидроксииндол вместо 5-гидроксииндазола и метил 2,4-дифторбензоат вместо этил 2,4-дифторбензоата в Примере 20A.

ПРИМЕР 24G

трет-бутил 4-(3-(1H-индол-4-илокси)-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 24F вместо соединения Примера 20A и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат вместо соединения Примера 20C в Примере 20D.

ПРИМЕР 24H

метил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 24G вместо соединения Примера 1A в Примере 1B.

ПРИМЕР 24I

метил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(пирролидин-1-илметил)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 24E вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 24H вместо трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата в Примере 1A.

ПРИМЕР 24J

2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(пирролидин-1-илметил)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 24I вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 24К

4-(4-{[4'-хлор-4-(пирролидин-1-илметил)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 24J вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,52 (шир.с, 1Н), 11,26 (с, 1Н), 10,68 (шир.с, 1Н), 8,61 (дд, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,19 (шир.с, 1Н), 7,66 (д, 2Н), 7,54 (м, 3Н), 7,36 (м, 2Н), 7,28 (с, 1Н), 7,24 (д, 1Н), 7,05 (д, 1Н), 6,95 (дд, 1Н), 6,75 (д, 1Н), 6,35 (м, 2Н), 6,26 (с, 1Н), 4,38 (м, 3Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,61 (м, 4Н), 3,24 (м, 4Н), 3,09 (м, 4Н), 2,85 (м, 2Н), 2,35 (м, 2Н), 2,02 (м, 2Н), 1,87 (м, 4Н), 1,60 (м, 2Н), 1,25 (м, 2Н).

ПРИМЕР 25

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-пирролидин-1-илэтил)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 25А

метил 4'-хлор-4-(2-оксоэтил)бифенил-2-карбоксилат

К раствору (метоксиметил)дифенилфосфиноксида (1,62 г) в 40 мл тетрагидрофурана при -78°С добавляли диизопропиламид лития (2М, 3,3 мл), и после перемешивания в течение 3 минут добавляли соединение Примера 24В (1,57 г), и раствор нагревали до комнатной температуры. Добавляли NaN (230 мг) и 40 мл N,N-диметилформамида и смесь нагревали до 60°С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали и выливали в раствор NaH₂PO₄. Полученный раствор экстрагировали два раза простым эфиром, и объединенные экстракты промывали два раза водой и насыщенным соевым раствором и концентрировали. Неочищенную смесь енольных простых эфиров брали для поглощения в 1М HCl (50 мл) и диоксан (50 мл) и перемешивали при 60°С в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали и выливали в раствор NaHCO₃. Полученный раствор экстрагировали два раза простым эфиром, и объединенные экстракты промывали водой и насыщенным соевым раствором и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 25В

метил 4'-хлор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бифенил-2-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 25А вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и пирролидин вместо трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 25С

(4'-хлор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бифенил-2-ил)метанол

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 25В вместо соединения Примера 24С в Примере 24D.

ПРИМЕР 25D

4'-хлор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бифенил-2-карбальдегид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 25С вместо соединения Примера 24D в Примере 24Е.

ПРИМЕР 25Е

метил 2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 25D

вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 24Н вместо трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 25F

2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 25Е вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 25G

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-пирролидин-1-ил)этил]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 25F вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,15 (шир.с, 1Н), 8,47 (т, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,68 (дд, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 7,44 (м, 4Н), 7,22 (м, 3Н), 7,10 (д, 1Н), 6,92 (м, 2Н), 6,68 (д, 1Н), 6,34 (д, 1Н), 6,26 (с, 2Н), 3,87 (дд, 2Н), 3,61 (м, 4Н), 3,10-3,24 (м, 11Н), 2,97 (м, 4Н), 2,31 (м, 4Н), 1,89 (м, 4Н), 1,61 (м, 2Н), 1,26 (м, 2Н).

ПРИМЕР 26

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-циклопентилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 26А

этил 2-(1Н-индол-5-илокси)-4-фторбензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя 5-гидроксииндол вместо 5-гидроксииндазола в Примере 20А.

ПРИМЕР 26В

этил 2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26А вместо соединения Примера 20А в Примере 20D.

ПРИМЕР 26С

2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 26D

4-(1-циклопентилпиперидин-4-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-циклопентилпиперидин-4-амин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 26Е

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-циклопентилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 26D вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,13 (шир.с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 8,14 (д,

1H), 7,80 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,35 (м, 4H), 7,04 (м, 4H), 6,80 (д, 1H), 6,61 (д, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,24 (м, 4H), 2,99 (м, 4H), 2,85 (м, 2H), 2,71 (м, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (м, 4H), 1,50-1,70 (м, 6H), 1,38 (м, 2H), 1,17 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 27

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]-3-изобутилпиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 27А

метил 2-бром-4-метилпентаноат

К концентрированной HBr (48%) (20 мл) в воде (214 мл) добавляли KBr (17,6 г, охлажденный до 0°C, затем нитрит натрия (5,2 г) все сразу, затем DL-лейцин (5,2 г) несколькими порциями. Реакционную смесь механически перемешивали при 0°C в течение 1,5 часов, затем экстрагировали 2×200 мл этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄.

После фильтрования и концентрирования полученное масло растворяли в CH₂Cl₂/метаноле и обрабатывали раствором 2,0М (TMS) CHN₂ в простом эфире (30 мл) при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь концентрировали и затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси 97,5/2,5 гексан/этилацетат.

ПРИМЕР 27В

3-изобутилпиперазин-2-он

Соединение Примера 27А (2,2 г) в этаноле (15 мл) добавляли по каплям в течение 2,5 часов к перемешиваемому раствору этан-1,2-диамина (13,2 мл) в этаноле (60 мл) при кипячении с обратным холодильником. Нагревание продолжали еще в течение 2,5 часов, затем добавляли NaOEt в этаноле (21% масс., 4,0 мл) и нагревали еще в течение 90 минут. Реакционную смесь затем охлаждали и концентрировали. После растирания в порошок с простым эфиром, указанное в заголовке соединение использовали без очистки.

ПРИМЕР 27С

4'-хлорбифенил-2-карбальдегид

К 2-бромбензальдегиду (2,3 мл) и тетраakis(трифенилфосфин)палладию(0) (0,35 г) в толуоле (50 мл) добавляли 4-хлорфенилбороновую кислоту (4,0 г) и 2М Na₂CO₃ (70 мл). Смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение одного часа. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, и объединенные водные слои обратно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией с использованием смеси 97,5/2,5 гексан/этилацетат.

ПРИМЕР 27D

4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)-3-изобутилпиперазин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 27В вместо трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 27Е

1-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)-2-изобутилпиперазин

К раствору соединения Примера 27D в тетрагидрофуране (3,6 мл) добавляли комплекс боран-метилсульфид (10М в тетрагидрофуране) (0,24 мл). Реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 часов, затем охлаждали на бане лед/вода. Осторожно добавляли метанол (5 мл) и смесь перемешивали

охлажденной в течение 75 минут. Затем добавляли 4н раствор HCl в диоксане (0,65 мл) и реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 60 минут. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1н раствор NH₄OH (2,6 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Затем

реакционную смесь концентрировали, снова растворяли в метаноле, концентрировали, снова растворяли в толуоле и концентрировали. Неочищенные твердые вещества суспендировали в CHCl₃/метаноле, твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 27F

метил 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)-3-изобутилпиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 27E вместо соединения Примера 1B в Примере 1D.

ПРИМЕР 27G

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)-3-изобутилпиперазин-1-ил)-2-феноксibenзойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 27F вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 27H

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]-3-изобутилпиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Соединение Примера 27G (13 мг), соединение Примера 1F (7 мг), гидрохлорид 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]-карбодиимида (8 мг) и 4-диметиламинопиридин (5 мг) перемешивали в CH₂Cl₂ (1 мл) в течение 24 часов. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки C18, 250×50 мм, 10 микрон, и элюировали с использованием градиента 20-100% CH₃CN vs. 0,1% трифторуксусной кислоты в воде, с получением продукта в виде трифторацетатной соли.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,62 (шир.с, 1H), 9,10 (шир.с, 1H), 8,65 (т, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,70 (шир.с, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,39 (м, 3H), 7,25 (м, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,01 (дд, 1H), 6,83 (м, 2H), 6,76 (м, 1H), 6,40 (шир.с, 1H), 4,70 и 4,15 (оба оч. шир.с, всего 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,60 (оч. шир.с, 1H), 3,32, 3,27, 3,24, 3,06 (все м, всего 11H), 1,90 (м, 1H), 1,62 (м, 3H), 1,30 (м, 4H), 0,70 (шир.м, 6H).

ПРИМЕР 28

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-{[4-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3,2,0]гепт-3-ил)фенил]сульфонил}-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 1E вместо соединения Примера 27G и 4-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3,2,0]гептан-3-ил)бензолсульфонамид вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,87 (шир.с, 1H), 9,58 (шир.с, 1H), 7,93 (д, 2H), 7,71 (шир.с, 1H), 7,54 (м, 7H), 7,35 (м, 5H), 7,10 (дд, 1H), 6,89 (д, 2H), 6,78 (дд, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,37 (шир.с, 1H), 3,78 (шир.с, 1H), 3,43 (м, 4H), 3,22, 3,00, 2,85 (все оч. шир.с, всего 6H), 2,62 (м, 2H), 2,18 (м, 2H).

ПРИМЕР 29

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-{[4-(4-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)фенил]сульфонил}-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 1E вместо соединения Примера 27G и 4-(4-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-

ил)бензолсульфонамид вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,87 (шир.с, 1H), 11,20 (с, 1H), 9,58 (шир.с, 1H), 7,90 (д, 2H), 7,83 (д, 2H), 7,50 (м, 5H), 7,32 (м, 5H), 7,08 (дд, 1H), 6,85 (д, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,38 (шир.с, 1H), 3,80 (шир.с, 1H), 3,60 (м, 2H), 3,40 (м, 2H), 3,21, 3,00, 2,84 (все шир.с, всего 6H), 2,75 (дд, 1H), 2,28 (д, 1H), 1,08 (д, 3H).

ПРИМЕР 30

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-{[4-(3,3-диметил-2-оксоазетидин-1-ил)фенил]сульфонил}-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 1E вместо соединения Примера 27G и 4-(3,3-диметил-2-оксоазетидин-1-ил)бензолсульфонамид вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,62 (шир.с, 1H), 9,58 (шир.с, 1H), 7,80 (д, 2H), 7,72 (шир.с, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,40 (м, 4H), 7,33 (м, 3H), 7,08 (дд, 1H), 6,85 (д, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,38 (шир.с, 1H), 3,77 (шир.с, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,45 (м, 2H), 3,21, 3,00, 2,84 (все шир.с, всего 6H), 1,32 (с, 6H).

ПРИМЕР 31

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-{[4-(4-нитро-2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил]сульфонил}-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 1E вместо соединения Примера 27G и 4-(4-нитро-2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензолсульфонамид вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,98 (шир.с, 1H), 9,58 (шир.с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,21 (д, 2H), 8,05 (д, 2H), 7,70 (шир.с, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,39 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,00 (дд, 1H), 6,82 (д, 2H), 6,78 (дд, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,38 (шир.с, 1H), 3,77 (шир.с, 1H), 3,45 (м, 2H), 3,21, 3,00, 2,84 (все шир.с, всего 6H).

ПРИМЕР 32

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-фенокси-N-{[2-(2-пиперидин-1-ил)этокси]фенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 1E вместо соединения Примера 27G и 2-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)бензолсульфонамид вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (шир.с, 1H), 9,77 (шир.с, 1H), 8,95 (шир.с, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,70 (шир.с, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,36 (м, 5H), 7,23 (д, 1H), 7,15 (м, 2H), 6,90 (д, 2H), 6,78 (дд, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,40 (м, 3H), 3,80 (шир.с, 1H), 3,40, 3,20, 3,00, 2,90 (все оч. шир.м, всего 13H), 1,63 (м, 5H), 1,27 (оч. шир.с, 1H).

ПРИМЕР 33

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-{[3-({[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]амино}карбонил)-4-метоксифенил]сульфонил}-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 1E вместо соединения Примера 27G и N-((1-этилпирролидин-2-ил)метил)-2-метокси-5-сульфамоилбензамид вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,75 (шир.с, 1H), 9,70 (шир.с, 1H), 9,25 (шир.с, 1H), 8,62 (т, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,70 (шир.с, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,40 (м, 2H), 7,10 (м, 5H), 7,09 (дд, 1H), 6,85 (д, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 4,39 (шир.с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,77 (шир.с, 1H), 3,60 (м, 4H), 3,55-2,80 (10H), 2,12 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,85

(м, 2H), 1,23 (т, 3H).

ПРИМЕР 34

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1-нафтилокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 34А

метил 2-бром-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя метил 2-бром-4-фторбензоат вместо соединения Примера 1С в Примере 1D.

ПРИМЕР 34В

метил 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(нафталин-1-илокси)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 34А вместо соединения Примера 18Е и 1-нафтол вместо фенола в Примере 18F.

ПРИМЕР 34С

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(нафталин-1-илокси)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 34В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 34D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1-нафтилокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 34С вместо соединения Примера 27G в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,82 (шир.с, 1H), 9,50 (шир.с, 1H), 8,58 (т, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,70 (шир.с, 1H), 7,50 (м, 8H), 7,38 (м, 4H), 7,20 (дд, 1H), 6,82 (м, 2H), 6,55 (с, 1H), 6,45 (д, 1H), 4,38 (шир.с, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,78 (шир.с, 1H), 3,27 (м, 6H), 3,22, 3,02, 2,85 (все шир.с, всего 6H), 1,84 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,29 (м, 2H).

ПРИМЕР 35

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(2-нафтилокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 35А

1-(дифторметилсульфонил)-2-фторбензол

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 34А вместо соединения Примера 18Е и 2-нафтол вместо фенола в Примере 18F.

ПРИМЕР 35В

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(нафталин-2-илокси)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 35А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 35С

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(2-нафтилокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 35В вместо соединения Примера 27G в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,80 (шир.с, 1H), 9,55 (шир.с, 1H), 8,50 (т, 1H), 8,39 (д, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,69 (шир.с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,50 (м, 6H), 7,37 (м, 5H),

7,18 (дд, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,81 (дд, 1H), 6,77 (д, 1H), 6,56 (д, 1H), 4,38 (шир.с, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,78 (шир.с, 1H), 3,27 (м, 6H), 3,22, 3,02, 2,85 (все шир.с, всего 6H), 1,84 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,29 (м, 2H).

ПРИМЕР 36

5 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(2-нафтилокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 35В вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 7А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

10 ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,80 (шир.с, 1H), 9,61 (шир.с, 2H), 8,57 (т, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,66 (м, 2H), 7,50 (м, 6H), 7,40 (м, 5H), 7,18 (дд, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,38 (шир.с, 1H), 4,00 (м, 2H), 3,80 (шир.с, 1H), 3,40 (м, 8H), 3,30-2,80 (10H), 1,92 (м, 2H).

ПРИМЕР 37

15 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(2-нафтилокси)-N-({4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 35В вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 163А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

20 ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,82 (шир.с, 1H), 9,58 (шир.с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,90 (м, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,69 (шир.с, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,50 (м, 7H), 7,36 (м, 3H), 7,18 (м, 2H), 7,05 (д, 1H), 6,81 (дд, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,56 (д, 1H), 4,38 (шир.с, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,78 (шир.с, 1H), 3,23 (м, 4H), 3,22, 3,02, 2,85 (все шир.с, всего 6H), 3,15 (м, 2H), 1,80 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,22 (м, 2H).

ПРИМЕР 38

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(хинолин-7-илокси)бензамид

ПРИМЕР 38А

метил 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(хинолин-7-илокси)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 34А вместо соединения Примера 18Е и хинолин-7-ол вместо фенола в Примере 18F.

ПРИМЕР 38В

35 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(хинолин-7-илокси)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 38А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 38С

40 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(хинолин-7-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 38В вместо соединения Примера 27G в Примере 27Н.

45 ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,80 (д, 1H), 8,48 (т, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,50 (м, 4H), 7,45 (дд, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,30 (м, 2H), 6,95 (д, 1H), 6,86 (дд, 1H), 6,83 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 4,38 (шир.с, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,78 (шир.с, 1H), 3,30-2,80 (12H), 1,84 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,25 (м, 2H).

ПРИМЕР 39

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(хинолин-6-илокси)бензамид

ПРИМЕР 39А

метил 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(хинолин-6-илокси)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 34А вместо соединения Примера 18Е и хинолин-6-ол вместо фенола в Примере 18Е.

ПРИМЕР 39В

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(хинолин-6-илокси)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 39А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 39С

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(хинолин-6-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 39В вместо соединения Примера 27G в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,90 (шир.с, 1Н), 9,65 (шир.с, 1Н), 8,80 (д, 1Н), 8,46 (т, 1Н), 8,35 (д, 1Н), 7,90 (д, 1Н), 7,72 (м, 1Н), 7,50 (м, 6Н), 7,45 (дд, 1Н), 7,37 (м, 4Н), 7,02 (д, 1Н), 6,83 (дд, 1Н), 6,79 (д, 1Н), 6,63 (д, 1Н), 4,38 (шир.с, 1Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,78 (шир.с, 1Н), 3,40-2,80 (12Н), 1,87 (м, 1Н), 1,62 (м, 2Н), 1,26 (м, 2Н).

ПРИМЕР 40

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 40А

1-(триизопропилсилил)-1Н-индол-5-ол

5-Бензилокси-индол (1,0 г) обрабатывали при помощи NaN (135 мг) и триизопропилсилилхлорида (1,0 г) в тетрагидрофуране в течение 1 часа, очищали флэш-хроматографией (98/2 этилацетат/гексан), затем осуществляли дебензилирование в этаноле (35 мл) с использованием катализатора Перлмана (0,19 г) и баллона водорода.

ПРИМЕР 40В

метил 2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 34А вместо соединения Примера 18Е и соединение Примера 40А вместо фенола в Примере 18Е. В этом примере, неочищенное вещество, полученное в результате реакции образования простого эфира, подвергали десилилированию с использованием тетрабутиламмонийфторида в тетрагидрофуране/воде 95/5 до осуществления очистки.

ПРИМЕР 40С

2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 40В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 40D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 40С вместо соединения Примера 27G в Примере 27Н.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,40 (шир.с, 1H), 11,17 (с, 1H), 9,50 (оч. шир.с, 1H), 8,61 (т, 1H), 8,57 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,70 (шир.с, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,36 (м, 5H), 7,10 (с, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,83 (дд, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,30 (шир.с, 1H), 3,84 (дд, 2H), 3,70 (шир.с, 1H), 3,30 (м, 6H), 3,20, 2,95, 2,80 (все шир.с, всего 6H), 1,86 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,25 (м, 2H).

ПРИМЕР 41

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(изохинолин-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 41А

метил 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(изохинолин-5-илокси)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 34А вместо соединения Примера 18Е и изохинолин-5-ол вместо фенола в Примере 18Е.

ПРИМЕР 41В

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(изохинолин-5-илокси)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 41А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 41С

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(изохинолин-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 41В вместо соединения Примера 27G в Примере 27Н.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,90 (шир.с, 1H), 9,55 (оч. шир.с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,47 (м, 2H), 8,14 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,65 (шир.с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,45 (м, 6H), 7,29 (м, 4H), 6,80 (м, 2H), 6,60 (м, 2H), 4,38 (шир.с, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,78 (шир.с, 1H), 3,24 (м, 6H), 3,22, 3,00, 2,85 (все шир.с, всего 6H), 1,87 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,26 (м, 2H).

ПРИМЕР 42

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(изохинолин-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 41В вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 154А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,90 (шир.с, 1H), 9,38 (оч. шир.с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,54 (т, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,62 (шир.с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,45 (м, 5H), 7,29 (м, 4H), 6,80 (м, 2H), 6,60 (м, 2H), 4,23 (шир.с, 1H), 3,78 (шир.с, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,35-2,80 (8H), 3,08 (м, 2H), 2,72, 2,70 (оба с, всего 6H), 1,87 (м, 2H).

ПРИМЕР 43

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(хинолин-6-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 39В вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 154А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,96 (шир.с, 1H), 9,38 (оч. шир.с, 1H), 8,77 (дд, 1H), 8,51 (т, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,70 (шир.с, 1H), 7,50 (м,

6H), 7,38 (м, 5H), 6,98 (д, 1H), 6,83 (дд, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,63 (д, 1H), 4,38 (шир.с, 1H), 3,78 (шир.с, 1H), 3,42 (м, 2H), 3,35-2,80 (8H), 3,15 (м, 2H), 2,81, 2,79 (оба с, всего 6H), 1,93 (м, 2H).

ПРИМЕР 44

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 40C вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 154A вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,40 (шир.с, 1H), 11,18 (с, 1H), 9,30 (оч. шир.с, 1H), 8,66 (т, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,40 (м, 4H), 7,30 (шир.с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,84 (дд, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,35 (шир.с, 1H), 3,78 (шир.с, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,35-2,80 (8H), 3,10 (м, 2H), 2,78, 2,76 (оба с, всего 6H), 1,95 (м, 2H).

ПРИМЕР 45

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-4-илокси)-N-([3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил)сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 45A

1-(триизопропилсилил)-1H-индол-4-ол

4-Бензилокси-индол (1,0 г) обрабатывали при помощи NaN (135 мг) и триизопропилсилилхлорида (1,0 г) в тетрагидрофуране в течение 1 часа, очищали флэш-хроматографией (98/2 этилацетат/гексан), затем осуществляли дебензилирование в этаноле (35 мл) с использованием катализатора Перлмана (0,19 г) и баллона водорода.

ПРИМЕР 45B

метил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 34A вместо соединения Примера 18E и соединение Примера 45A вместо фенола в Примере 18F. В данном случае неочищенное вещество, полученное в результате реакции образования простого эфира, подвергали десилилированию с использованием тетра-
н-бутиламмонийфторида в смеси тетрагидрофуран/вода 95/5 до осуществления очистки.

ПРИМЕР 45C

2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 45B вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 45D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-4-илокси)-N-([3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил)сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 45C вместо соединения Примера 27G в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,50 (шир.с, 1H), 11,24 (с, 1H), 9,50 (оч. шир.с, 1H), 8,61 (т, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,70 (шир.с, 1H), 7,64 (дд, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,30 (м, 4H), 7,15 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,92 (дд, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,33 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 4,30 (шир.с, 1H), 3,84 (дд, 2H), 3,70 (шир.с, 1H), 3,30 (м, 6H), 3,20, 2,95, 2,80 (все шир.с, всего 6H), 1,86 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,25 (м, 2H).

ПРИМЕР 46

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 45С вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 154А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,50 (оч. шир.с, 1Н), 11,24 (с, 1Н), 9,30 (шир.с, 1Н), 8,66 (т, 1Н), 8,53 (д, 1Н), 7,85 (дд, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,50 (м, 5Н), 7,39 (м, 2Н), 7,30 (м, 2Н), 7,148 (д, 1Н), 7,10 (д, 1Н), 6,96 (дд, 1Н), 6,72 (дд, 1Н), 6,41 (д, 1Н), 6,32 (с, 1Н), 6,23 (с, 1Н), 4,35 (шир.с, 1Н), 3,78 (шир.с, 1Н), 3,40 (м, 2Н), 3,35-2,80 (8Н), 3,10 (м, 2Н), 2,78, 2,76 (оба с, всего 6Н), 1,95 (м, 2Н).

ПРИМЕР 47

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-6-илокси)бензамид

ПРИМЕР 47А

1-(триизопропилсилил)-1Н-индол-6-ол

6-Бензилокси-индол (1,0 г) обрабатывали при помощи NaN (135 мг) и триизопропилсилилхлорида (1,0 г) в тетрагидрофуране в течение 1 часа, очищали флэш-хроматографией (98/2 этилацетат/гексан), затем осуществляли дебензилирование в этаноле (35 мл) с использованием катализатора Перлмана (0,19 г) и баллона водорода.

ПРИМЕР 47В

метил 2-(1Н-индол-6-илокси)-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 34А вместо соединения Примера 18Е и соединение Примера 47А вместо фенола в Примере 18F. В этом примере неочищенное вещество, полученное в результате реакции образования простого эфира, подвергали десилилированию с использованием тетрабутиламмонийфторида в смеси тетрагидрофуран/вода 95/5 до осуществления очистки.

ПРИМЕР 47С

2-(1Н-индол-6-илокси)-4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 47В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 47D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-6-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 47С вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 154А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,50 (оч. шир.с, 1Н), 11,00 (с, 1Н), 9,38 (шир.с, 1Н), 8,64 (т, 1Н), 8,58 (д, 1Н), 7,75 (дд, 1Н), 7,65 (шир.с, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,50 (м, 5Н), 7,39 (м, 2Н), 7,30 (м, 2Н), 7,00 (д, 1Н), 6,90 (с, 1Н), 6,70 (м, 2Н), 6,42 (м, 1Н), 6,30 (с, 1Н), 4,35 (шир.с, 1Н), 3,78 (шир.с, 1Н), 3,40 (м, 2Н), 3,35-2,80 (8Н), 3,10 (м, 2Н), 2,78, 2,76 (оба с, всего 6Н), 1,95 (м, 2Н).

ПРИМЕР 48

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(изохинолин-7-илокси)-N-[(4-{[3-морфолин-4-илпропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 48А

Этот Пример получали, используя соединение Примера 34А вместо соединения Примера 18Е и изохинолин-7-ол вместо фенола в Примере 18F.

ПРИМЕР 48В

5 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(изохинолин-7-илокси)бензойная кислота

Этот Пример получали, используя соединение Примера 48А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 48С

10 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(изохинолин-7-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 48В вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 7А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

15 ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,98 (оч. шир.с, 1H), 9,70 (оч. шир.с, 2H), 9,10 (с, 1H), 8,56 (т, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,70 (шир.с, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,50 (м, 5H), 7,40 (д, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,84 (м, 2H), 6,70 (д, 1H), 4,38 (шир.с, 1H), 4,00 (м, 2H), 3,80 (шир.с, 1H), 3,40 (м, 4H), 3,30-2,80 (10H), 3,20 (м, 4H), 1,92 (м, 2H).

ПРИМЕР 49

20 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(изохинолин-7-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 48В вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 154А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

25 ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,98 (оч. шир.с, 1H), 9,40 (шир.с, 2H), 9,10 (с, 1H), 8,56 (т, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,70 (шир.с, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,50 (м, 5H), 7,40 (д, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,84 (м, 2H), 6,70 (д, 1H), 4,38 (шир.с, 1H), 3,78 (шир.с, 1H), 3,42 (м, 2H), 3,35-2,80 (8H), 3,15 (м, 2H), 2,81, 2,79 (оба с, всего 6H), 1,93 (м, 2H).

ПРИМЕР 50

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 50А

метил 2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 19D вместо соединения Примера 34А в Примере 40В.

ПРИМЕР 50В

40 2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 50А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 50С

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 50B вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 7A вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,98 (шир.с, 1H), 11,20 (с, 1H), 9,70 (оч. шир.с, 1H), 9,35 (оч. шир.с, 1H), 8,71 (т, 1H), 8,62 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,12 (м, 4H), 6,87 (дд, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 3,98 (м, 2H), 3,50, 3,40, 3,30 (все м, всего 12H), 3,19 (м, 2H), 3,00 (м, 4H), 2,75 (шир.с, 2H), 2,23 (шир.м, 2H), 1,97 (шир.м, 2H), 1,43 (шир.т, 2H), 0,98 (с, 6H).

ПРИМЕР 51

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси) бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 50B вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 154A вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,42 (шир.с, 1H), 11,20 (с, 1H), 9,40 (оч. шир.с, 1H), 9,30 (оч. шир.с, 1H), 8,66 (т, 1H), 8,61 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,18 (д, 1H), 7,12 (м, 3H), 6,87 (дд, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 3,60 (шир.с, 2H), 3,50 (м, 4H), 3,35 (шир.с, 2H), 3,13 (м, 3H), 3,00 (шир.м, 2H), 2,78, 2,77 (оба с, всего 6H), 2,70 (шир.с, 1H), 2,12 (шир.м, 2H), 1,97 (м, 4H), 1,42 (шир.т, 2H), 0,97 (с, 6H).

ПРИМЕР 52

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил) бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26C вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 7A вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,40 (шир.с, 1H), 11,20 (с, 1H), 9,60 (оч. шир.с, 1H), 9,25 (оч. шир.с, 1H), 8,70 (т, 1H), 8,62 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,18 (д, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,09 (д, 2H), 6,87 (дд, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,20 (с, 1H), 3,98 (м, 2H), 3,50, 3,40, 3,30 (все м, всего 12H), 3,19 (м, 2H), 3,00 (м, 4H), 2,75 (шир.с, 2H), 2,18 (шир.м, 2H), 2,00 (шир.м, 4H), 1,43 (шир.т, 2H), 0,96 (с, 6H).

ПРИМЕР 53

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси) бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55B вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 154A вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,41 (шир.с, 1H), 11,20 (с, 1H), 9,35 (оч. шир.с, 2H), 8,66 (т, 1H), 8,62 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,18 (д, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,09 (д, 2H), 6,87 (дд, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,20 (с, 1H), 3,50 (м, 4H), 3,35 (шир.с, 2H), 3,13 (м, 3H), 3,00 (шир.м, 2H), 2,78, 2,77 (оба с, всего 6H), 2,70 (шир.с, 1H), 2,20 (шир.м, 2H), 2,00 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,42 (шир.т, 2H), 0,97 (с, 6H).

ПРИМЕР 54

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-

индол-4-илокси)-N-(4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил) бензамид

ПРИМЕР 54А

метил 2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енил) метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 19D вместо соединения Примера 34А в Примере 45В.

ПРИМЕР 54В

2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енил) метил) пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 54А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 54С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил] метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-(4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил) бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 54В вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 7А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,50 (шир.с, 1Н), 11,27 (с, 1Н), 9,60 (оч. шир.с, 1Н), 9,20 (оч. шир.с, 1Н), 8,65 (т, 1Н), 8,55 (д, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,57 (д, 1Н), 7,40 (д, 2Н), 7,30 (дд, 1Н), 7,12 (д, 2Н), 7,10 (д, 2Н), 7,00 (дд, 1Н), 6,73 (дд, 1Н), 6,46 (д, 1Н), 6,30 (с, 1Н), 6,23 (м, 1Н), 3,98 (м, 2Н), 3,60, 3,50, 3,40 (все м, всего 12Н), 3,19 (м, 2Н), 3,00 (м, 4Н), 2,75 (шир.с, 2Н), 2,23 (шир.м, 2Н), 1,97 (шир.м, 4Н), 1,43 (шир.т, 2Н), 0,98 (с, 6Н).

ПРИМЕР 55

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил] метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-(4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил) бензамид

ПРИМЕР 55А

метил 2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил) метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 45А вместо фенола в Примере 18F. В данном случае неочищенное вещество, полученное в результате реакции образования простого эфира, подвергали десилилированию с использованием тетрабутиламмонийфторида в смеси тетрагидрофуран/вода 95/5 до осуществления очистки.

ПРИМЕР 55В

2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил) метил) пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 55С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил] метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-(4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил) бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 7А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,50 (шир.с, 1H), 11,25 (с, 1H), 9,60 (оч. шир.с, 1H), 9,20 (оч. шир.с, 1H), 8,65 (т, 1H), 8,55 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,30 (дд, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,00 (дд, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,46 (д, 1H), 6,30 (с, 1H), 6,23 (м, 1H), 3,98 (м, 2H), 3,60, 3,50, 3,40 (все м, всего 12H), 3,19 (м, 2H), 3,00 (м, 4H), 2,75 (шир.с, 2H), 2,20 (шир.м, 2H), 2,00 (шир.м, 4H), 1,43 (шир.т, 2H), 0,98 (с, 6H).

ПРИМЕР 56

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-4-илокси) бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 54В вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 154А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,55 (шир.с, 1H), 11,27 (с, 1H), 9,40 (оч. шир.с, 1H), 9,35 (оч. шир.с, 1H), 8,65 (т, 1H), 8,55 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,30 (дд, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,00 (дд, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,46 (д, 1H), 6,30 (с, 1H), 6,23 (м, 1H), 3,50 (м, 4H), 3,35 (шир.с, 2H), 3,13 (м, 3H), 3,00 (шир.м, 2H), 2,78, 2,77 (оба с, всего 6H), 2,70 (шир.с, 1H), 2,22 (шир.м, 2H), 1,97 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,42 (шир.т, 2H), 0,97 (с, 6H).

ПРИМЕР 57

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-4-илокси) бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 154А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,50 (шир.с, 1H), 11,25 (с, 1H), 9,60 (оч. шир.с, 1H), 9,20 (оч. шир.с, 1H), 8,65 (т, 1H), 8,55 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,30 (дд, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,00 (дд, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,46 (д, 1H), 6,30 (с, 1H), 6,23 (м, 1H), 3,50 (м, 4H), 3,35 (шир.с, 2H), 3,13 (м, 3H), 3,00 (шир.м, 2H), 2,78, 2,77 (оба с, всего 6H), 2,70 (шир.с, 1H), 2,20 (шир.м, 2H), 2,00 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,42 (шир.т, 2H), 0,97 (с, 6H).

ПРИМЕР 58

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-4-илокси)-N-[4-{[3-(морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 45С вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 7А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,50 (шир.с, 1H), 11,24 (с, 1H), 9,50 (оч. шир.с, 1H), 8,67 (т, 1H), 8,52 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,70 (шир.с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,50 (м, 4H), 7,38 (д, 2H), 7,30 (дд, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,96 (дд, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,40 (д, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,38 (шир.с, 1H), 4,00 (м, 2H), 3,80 (шир.с, 1H), 3,40 (м, 4H), 3,30-2,80 (10H), 3,20 (м, 4H), 1,95 (м, 2H).

ПРИМЕР 59

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[4-{[3-(морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 40С

вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 7A вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,40 (шир.с, 1H), 11,19 (с, 1H), 9,60 (оч. шир.с, 1H), 8,69 (т, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,65 (шир.с, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,38 (м, 5H), 7,12 (м, 2H), 6,83 (дд, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,38 (шир.с, 1H), 4,00 (м, 2H), 3,80 (шир.с, 1H), 3,40 (м, 4H), 3,30-2,80 (10H), 3,20 (м, 4H), 1,96 (м, 2H).

ПРИМЕР 60

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-метоксифенил)сульфонил]-2-феноксибензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 1E вместо соединения Примера 27G и 4-метоксибензолсульфонамид вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,57 (с, 1H), 7,74 (д, 2H), 7,50 (м, 5H), 7,35 (м, 6H), 7,10 (т, 1H), 7,02 (м, 2H), 6,87 (д, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,36 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,76 (м, 2H), 3,23 (м, 2H), 3,01 (м, 2H), 2,84 (м, 2H).

ПРИМЕР 61

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-метилфенил)сульфонил]-2-феноксибензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 1E вместо соединения Примера 27G и 4-метилбензолсульфонамид вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,64 (с, 1H), 7,68 (д, 2H), 7,50 (м, 5H), 7,38 (м, 2H), 7,32 (м, 6H), 7,11 (т, 1H), 6,87 (д, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,36 (м, 2H), 3,76 (м, 2H), 3,23 (м, 2H), 3,01 (м, 2H), 2,84 (м, 2H), 2,37 (с, 3H).

ПРИМЕР 62

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 40C вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 163A вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,46 (с, 1H), 11,16 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,88 (дд, 1H), 7,68 (шир.с, 1H), 7,50 (м, 5H), 7,36 (м, 6H), 7,13 (с, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,84 (дд, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,21 (шир.с, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,84 (дд, 2H), 3,25 (м, 7H), 2,93 (м, 4H), 1,84 (м, 2H), 1,54 (м, 2H), 1,24 (м, 2H).

ПРИМЕР 63

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 45C вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 163A вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,58 (с, 1H), 11,27 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,52 (м, 5H), 7,32 (м, 5H), 7,18 (д, 1H), 6,96 (м, 2H), 6,74 (дд, 1H), 6,36 (м, 2H), 6,26 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,84 (дд, 2H), 3,25 (м, 7H), 2,93 (м, 4H), 1,84 (м, 2H), 1,54 (м, 2H),

1,24 (м, 2H).

ПРИМЕР 64

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[[3-(диметиламино)пропил]амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси) бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 40C и соединение Примера 170A вместо соединения Примера 27G и соединения Примера 1F, соответственно, в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,46 (шир.с, 1H), 11,18 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,98 (дд, 1H), 7,50 (м, 6H), 7,41 (м, 5H), 7,29 (шир.с, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,84 (дд, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,18 (шир.с, 1H), 4,32 (шир.с, 2H), 3,59 (м, 4H), 3,25 (м, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,90 (м, 2H), 2,77 (д, 6H), 1,88 (м, 2H).

ПРИМЕР 65

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил) бензамид

ПРИМЕР 65A

4-(3-морфолинопропиламино)-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 159C и 3-морфолинопропан-1-амин вместо 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида и (тетрагидропиран-4-ил)метиламина, соответственно, в Примере 1F.

ПРИМЕР 65B

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил) бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 40C и соединение Примера 65A вместо соединения Примера 27G и соединения Примера 1F, соответственно, в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,46 (шир.с, 1H), 11,18 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,50 (м, 6H), 7,41 (м, 5H), 7,30 (м, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,99 (м, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,48 (шир.с, 1H), 6,25 (м, 1H), 4,29 (шир.с, 2H), 4,01 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 3,41 (м, 4H), 3,05 (м, 10H), 2,58 (м, 2H), 1,91 (м, 2H).

ПРИМЕР 66

N-[(3-{[хлор(дифтор)метил]сульфонил}-4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}фенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 66A

(дифторметил)(2-фторфенил)сульфан

Порошкообразный NaOH (31,2 г), трис(2-(2-метоксиэтокси)этил)амин (5 мл) и 2-фторбензолтиол (33,6 мл) в бензоле (400 мл) насыщали хлордифторметаном, перемешивали при 80°C в течение 30 минут и фильтровали через диатомовую землю (Celite®). Фильтрат промывали насыщенным раствором NaHCO₃, и водный слой экстрагировали простым диэтиловым эфиром. Экстракты объединяли и сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали.

ПРИМЕР 66B

1-(дифторметилсульфонил)-2-фторбензол

Соединение Примера 66А (46 г) в 1:1:2 смеси $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{вода}$ (1,2 л) при 25°C обрабатывали при помощи NaIO_4 (164,6 г) и $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (534 мг), перемешивали в течение 18 часов, разбавляли дихлорметаном и фильтровали через диатомовую землю (Celite®). Фильтрат промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и сушили (Na_2SO_4),
 5 фильтровали и концентрировали. Концентрат фильтровали через силикагель.

ПРИМЕР 66С

1-(хлордифторметилсульфонил)-2-фторбензол

Соединение Примера 66В (25 г) и N-хлорсукцинимид (17,55 г) в тетрагидрофуране (690 мл) при -78°C обрабатывали гексаметилдисилазидом лития (178,5 мл) в течение 1 часа, перемешивали в течение 1 часа и гасили при помощи хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом, и экстракт промывали насыщенным солевым раствором и сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Концентрат хроматографировали на силикагеле с использованием 0-5% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 66D

3-(хлордифторметилсульфонил)-4-фторбензол-1-сульфонилхлорид

Соединение Примера 66С (44 г) в хлорсульфоновой кислоте (36,7 мл) при 120°C перемешивали в течение 18 часов, охлаждали до 25°C, выливали на колотый лед при помощи пипетки и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и
 20 насыщенным солевым раствором и сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали.

ПРИМЕР 66E

3-(хлордифторметилсульфонил)-4-фторбензолсульфонамид

Соединение Примера 66D (22 г) в изопропаноле (690 мл) при -78°C обрабатывали водным раствором аммиака (90 мл) в течение 1 часа, перемешивали еще в течение часа, гасили раствором 6М HCl (300 мл), нагревали до 25°C и концентрировали. Концентрат смешивали с водой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили (MgSO_4),
 25 фильтровали и концентрировали. Концентрат перекристаллизовывали из гексана/этилацетата.

ПРИМЕР 66F

3-(хлордифторметилсульфонил)-4-(3-(диметиламино)пропиламино)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 66E и N,N-диметилпропан-1,3-диамин вместо 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида и (тетрагидропиран-4-ил)метиламина, соответственно, в Примере 1F.

ПРИМЕР 66G

N-[(3-{[хлор(дифтор)метил]сульфонил}-4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}фенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 54В и соединение Примера 66F вместо соединения Примера 27G и соединения Примера 1F, соответственно, в Примере 27Н.

^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,20 (с, 1H), 8,28 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,21 (м, 3H), 7,09 (д, 2H), 6,98 (м, 1H), 6,71 (м, 1H), 6,41 (м, 2H),
 45 6,21 (м, 1H), 3,57 (м, 2H), 3,28 (м, 4H), 2,84 (м, 6H), 2,67 (м, 5H), 2,19 (м, 2H), 2,02 (м, 2H), 1,77 (шир.с, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,46 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 67

N-[(3-{[хлор(дифтор)метил]сульфонил}-4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}фенил)

сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С и соединение Примера 66F вместо соединения Примера 27G и соединения Примера 1F, соответственно, в Примере 27H.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,20 (с, 1Н), 8,28 (м, 1Н), 8,05 (м, 1Н), 7,99 (м, 1Н), 7,55 (м, 2Н), 7,38 (м, 2Н), 7,21 (м, 3Н), 7,09 (д, 2Н), 6,98 (м, 1Н), 6,71 (м, 1Н), 6,41 (м, 2Н), 6,21 (м, 1Н), 3,57 (м, 2Н), 3,28 (м, 4Н), 3,05 (м, 2Н), 2,96 (м, 2Н), 2,88 (с, 3Н), 2,78 (м, 2Н), 2,68 (м, 3Н), 2,19 (м, 2Н), 2,01 (шир.с, 2Н), 1,72 (м, 2Н), 1,45 (м, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 68

2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-метоксифенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 68А

(2-бром-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метанол

Осуществляли поглощение N,N-диметилформамида (18,41 мл) в хлороформ (64 мл) и полученный раствор охлаждали на ледяной бане. Добавляли по каплям трибромид фосфора (20,18 мл) в течение 15 минут. Полученную суспензию затем нагревали до 70°C в течение 30 минут. Раствор 3,3-диметилциклогексанона (10 г) в хлороформе (21 мл) добавляли по каплям в течение 30 минут. Смесь перемешивали при 70°C еще в течение 2 часов. Затем смеси давали охладиться до комнатной температуры. Раствор осторожно выливали на лед. Добавляли твердый бикарбонат натрия для нейтрализации кислоты. Смесь экстрагировали три раза простым эфиром, и экстракты промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили (MgSO₄). Растворитель удаляли в вакууме, и неочищенное вещество промывали через пробку из диоксида кремния с использованием простого эфира в качестве элюента. После концентрирования неочищенное вещество растворяли в метаноле. Осторожно добавляли борогидрид натрия (1,757 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и разбавляли этилацетатом. Смесь промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили (MgSO₄). Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали флэш-хроматографией, используя в качестве элюента 20% этилацетата в гексане до 100% этилацетата.

ПРИМЕР 68В

метил 2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 24F и пиперазин вместо соединения Примера 1С и соединения Примера 1В, соответственно, в Примере 1D.

ПРИМЕР 68С

метил 2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((2-бром-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 68А и соединение Примера 68В вместо соединения Примера 18С и соединения Примера 18D, соответственно, в Примере 18Е.

ПРИМЕР 68D

метил 2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-метоксифенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Соединение Примера 68C (142 мг), 4-метоксифенилбороновую кислоту (45,6 мг), бис (трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (8,7 мг) и фторид цезия (114 мг) объединяли в диметоксиэтаноле (0,9 мл) и метаноле (0,4 мл) и нагревали до 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и выливали в воду. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Полученное твердое вещество растирали в порошок метанолом и фильтровали.

ПРИМЕР 68E

2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-метоксифенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 68D вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 68F

3-нитро-4-(3-(пирролидин-1-ил)пропиламино)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-амин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламин в Примере 1F.

ПРИМЕР 68G

2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-метоксифенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 68E и соединение Примера 68F вместо соединения Примера 27G и соединения Примера 1F, соответственно, в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,56 (шир.с, 1H), 11,26 (с, 1H), 8,66 (т, 1H), 8,53 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,29 (т, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,98 (м, 3H), 6,88 (м, 2H), 6,74 (м, 1H), 6,43 (д, 1H), 6,36 (шир.с, 1H), 6,23 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,62 (м, 2H), 3,52 (м, 4H), 3,22 (м, 4H), 2,99 (м, 4H), 2,18 (м, 2H), 1,99 (м, 6H), 1,84 (м, 2H), 1,45 (м, 2H), 1,23 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 69

4-[4-({4,4-диметил-2-[4-(трифторметил)фенил]циклогекс-1-ен-1-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 69A

метил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4,4-диметил-2-(4-(трифторметил)фенил)циклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-(трифторметил)фенилбороновую кислоту вместо 4-метоксифенилбороновой кислоты в Примере 68D.

ПРИМЕР 69B

2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4,4-диметил-2-(4-(трифторметил)фенил)циклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 69A вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 69C

4-[4-({4,4-диметил-2-[4-(трифторметил)фенил]циклогекс-1-ен-1-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 69B и

соединение Примера 68F вместо соединения Примера 27G и соединения Примера 1F, соответственно, в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,55 (шир.с, 1H), 11,26 (с, 1H), 8,66 (т, 1H), 8,53 (д, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,56 (м, 1H), 7,29 (м, 3H), 7,19 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,98 (м, 1H), 6,72 (м, 1H), 6,46 (м, 1H), 6,36 (шир.с, 1H), 6,23 (м, 1H), 3,62 (м, 4H), 3,52 (м, 4H), 3,18 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 2,19 (м, 2H), 2,02 (м, 6H), 1,82 (м, 2H), 1,47 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 70

4-[4-({4,4-диметил-2-[4-(трифторметокси)фенил]циклогекс-1-ен-1-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 70A

метил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4,4-диметил-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-(трифторметокси)фенилбороновую кислоту вместо 4-метоксифенилбороновой кислоты в Примере 68D.

ПРИМЕР 70B

2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4,4-диметил-2-(4-(трифторметокси)фенил)циклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 70A вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 70C

4-[4-({4,4-диметил-2-[4-(трифторметокси)фенил]циклогекс-1-ен-1-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 70B и соединение Примера 68F вместо соединения Примера 27G и соединения Примера 1F, соответственно, в Примере 27H.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,56 (шир.с, 1H), 11,26 (с, 1H), 8,66 (т, 1H), 8,54 (д, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,56 (м, 3H), 7,29 (м, 2H), 7,19 (м, 2H), 6,98 (м, 1H), 6,72 (м, 1H), 6,46 (м, 1H), 6,23 (м, 1H), 3,62 (м, 4H), 3,52 (м, 4H), 3,18 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 2,19 (м, 2H), 2,02 (м, 6H), 1,82 (м, 2H), 1,47 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 71

4-[4-({4,4-диметил-2-[3-(трифторметил)фенил]циклогекс-1-ен-1-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 71A

метил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4,4-диметил-2-(3-(трифторметил)фенил)циклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя 3-(трифторметил)фенилбороновую кислоту вместо 4-метоксифенилбороновой кислоты в Примере 68D.

ПРИМЕР 71B

2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4,4-диметил-2-(3-(трифторметил)фенил)циклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 71A вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 71C

4-[4-({4,4-диметил-2-[3-(трифторметил)фенил]циклогекс-1-ен-1-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 71В и соединение Примера 68F вместо соединения Примера 27G и соединения Примера 1F, соответственно, в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,55 (шир.с, 1Н), 11,26 (с, 1Н), 8,65 (т, 1Н), 8,54 (д, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,63 (м, 2Н), 7,56 (м, 3Н), 7,38 (м, 2Н), 7,29 (т, 1Н), 7,19 (д, 1Н), 7,11 (д, 1Н), 6,98 (т, 1Н), 6,72 (м, 1Н), 6,46 (м, 1Н), 6,31 (м, 1Н), 6,23 (м, 1Н), 3,58 (м, 7Н), 3,18 (м, 4Н), 3,02 (м, 4Н), 2,19 (м, 3Н), 2,02 (м, 6Н), 1,82 (м, 2Н), 1,47 (м, 2Н), 0,96 (с, 6Н).

ПРИМЕР 72

4-(4-{[2-(3-фторфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 72А

метил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(3-фторфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя 3-фторфенилбороновую кислоту вместо 4-метоксифенилбороновой кислоты в Примере 68D.

ПРИМЕР 72В

2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(3-фторфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 72А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 72С

4-(4-{[2-(3-фторфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 72В и соединение Примера 68F вместо соединения Примера 27G и соединения Примера 1F, соответственно, в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,55 (шир.с, 1Н), 11,26 (с, 1Н), 8,65 (т, 1Н), 8,54 (д, 1Н), 7,80 (м, 1Н), 7,63 (м, 2Н), 7,56 (м, 3Н), 7,38 (м, 2Н), 7,29 (т, 1Н), 7,19 (д, 1Н), 7,11 (д, 1Н), 6,98 (м, 1Н), 6,72 (м, 1Н), 6,46 (м, 1Н), 6,31 (м, 1Н), 6,23 (м, 1Н), 3,58 (м, 7Н), 3,18 (м, 4Н), 3,02 (м, 4Н), 2,19 (м, 3Н), 2,02 (м, 6Н), 1,82 (м, 2Н), 1,47 (м, 2Н), 0,96 (с, 6Н).

ПРИМЕР 73

4-(4-{[2-(4-фторфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 73А

метил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-фторфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-фторфенилбороновую кислоту вместо 4-метоксифенилбороновой кислоты в Примере 68D.

ПРИМЕР 73В

2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-фторфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 73А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 73С

4-(4-{[2-(4-фторфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 73В и соединение Примера 68F вместо соединения Примера 27G и соединения Примера 1F, соответственно, в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,56 (шир.с, 1Н), 11,26 (с, 1Н), 8,66 (т, 1Н), 8,54 (д, 1Н), 7,80 (м, 1Н), 7,63 (м, 2Н), 7,56 (м, 3Н), 7,29 (м, 2Н), 7,19 (м, 2Н), 6,98 (м, 1Н), 6,72 (м, 1Н), 6,46 (м, 1Н), 6,23 (м, 1Н), 3,62 (м, 4Н), 3,52 (м, 4Н), 3,18 (м, 4Н), 3,02 (м, 4Н), 2,19 (м, 2Н), 2,02 (м, 6Н), 1,82 (м, 2Н), 1,47 (м, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 74

N-({3-{[хлор(дифтор)метил]сульфонил}-4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 74А

3-(хлордифторметилсульфонил)-4-(1-метилпиперидин-4-иламино)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 66Е и 1-метилпиперидин-4-амин вместо 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида и (тетрагидропиран-4-ил)метиламина, соответственно, в Примере 1F.

ПРИМЕР 74В

N-({3-{[хлор(дифтор)метил]сульфонил}-4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С и соединение Примера 74А вместо соединения Примера 1Е и соединения Примера 1F, соответственно, в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,07 (с, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,89 (дд, 1Н), 7,50 (д, 1Н), 7,34 (м, 4Н), 7,05 (м, 3Н), 6,96 (д, 1Н), 6,78 (дд, 1Н), 6,60 (м, 2Н), 6,36 (с, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 3,67 (м, 1Н), 2,97 (м, 6Н), 2,71 (с, 2Н), 2,59 (м, 2Н), 2,46 (с, 3Н), 2,16 (м, 6Н), 1,98 (м, 4Н), 1,55 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 75

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)циклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 75А

метил 2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 149D и соединение Примера 150А вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата, соответственно, в Примере 1А.

ПРИМЕР 75В

2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 75А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 75С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)циклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 75В и соединение Примера 21А вместо соединения Примера 1Е и соединения Примера 1F, соответственно, в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,07 (с, 1Н), 8,52 (д, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,34 (м, 4Н), 7,05 (м, 4Н), 6,79 (дд, 1Н), 6,59 (дд, 1Н), 6,36 (с, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 3,72 (м, 1Н), 2,97 (м, 6Н), 2,69 (с, 2Н), 2,59 (м, 2Н), 2,46 (с, 3Н), 2,16 (м, 6Н), 2,11 (м, 2Н), 1,98 (м, 2Н), 1,70 (м, 2Н), 1,62 (м, 4Н).

ПРИМЕР 76

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 76А

4-(1-метилпиперидин-4-иламино)-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 159С и 1-метилпиперидин-4-амин вместо 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида и (тетрагидропиран-4-ил)метиламина, соответственно, в Примере 1F.

ПРИМЕР 76В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С и соединение Примера 76А вместо соединения Примера 1Е и соединения Примера 1F, соответственно, в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,08 (с, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,89 (дд, 1Н), 7,50 (д, 1Н), 7,34 (м, 4Н), 7,05 (м, 3Н), 6,98 (д, 1Н), 6,78 (дд, 1Н), 6,60 (м, 2Н), 6,36 (т, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 3,67 (шир.с, 1Н), 2,97 (м, 6Н), 2,71 (с, 3Н), 2,63 (м, 1Н), 2,47 (с, 3Н), 2,17 (м, 6Н), 1,98 (м, 4Н), 1,60 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 77

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(феноксиметил)бензамид

ПРИМЕР 77А

5-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)изобензофуран-1(3Н)-он

5-Бромизобензофуран-1(3Н)-он (400 мг), соединение Примера 1В (646 мг) и фосфат калия трехосновный (558 мг) добавляли к 1,2-диметоксиэтану (10 мл). Раствор дегазировали в вакууме и промывали азотом три раза. Добавляли трис (дибензилиденацетон)дипалладий(0) (51,6 мг) и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил (67,2 мг) и раствор нагревали до 80°C в течение 16 часов. Раствор охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 30% этилацетата в гексане.

ПРИМЕР 77В

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(гидроксиметил)бензойная кислота

Соединение Примера 77А (256 мг) и моногидрат гидроксида лития (154 мг) добавляли к 1,4-диоксану (4 мл) и воде (1 мл). Раствор нагревали до 65°C в течение 16 часов, охлаждали, концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием этилацетата. Раствор затем сушили при помощи безводного сульфата натрия с получением неочищенного продукта с чистотой, достаточной для последующего использования.

ПРИМЕР 77С

метил 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(гидроксиметил)бензоат
Триметилсилилдиазометан (2М раствор в простом диэтиловом эфире, 0,214 мл) добавляли к соединению Примера 77В (170 мг), растворенному в этилацетате (2 мл) и метаноле (2 мл). Раствор смешивали в течение 5 минут, после чего растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта с чистотой, достаточной для последующего использования.

ПРИМЕР 77D

метил 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(феноксиметил)бензоат
Трифенилфосфин (93 мг) добавляли к тетрагидрофурану (3 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли диэтилазодикарбоксилат (40% раствор, 0,161 мл) и раствор перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Добавляли фенол (33,3 мг) и соединение Примера 77С (145 мг) и раствору давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Раствор концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 30% этилацетата (гексан), увеличивая до 50% этилацетата (гексан).

ПРИМЕР 77E

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(феноксиметил)бензойная кислота
Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 77D вместо соединения Примера 77А в Примере 77В.

ПРИМЕР 77F

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 77E вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,52 (м, 2H), 7,88 (дд, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,48 (с, 3H), 7,37 (м, 2H), 7,26-7,10 (м, 4H), 7,01 (с, 1H), 6,87 (т, 1H), 6,83-6,75 (м, 3H), 5,22 (шир.с, 2H), 3,84 (дд, 2H), 3,41-3,10 (м, 10H), 2,39 (шир.с, 4H), 1,89 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,32-1,18 (м, 2H).

ПРИМЕР 78

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 78А

N-(4-сульфамоилфенил)акриламид

4-Аминобензолсульфонамид (1,00 г) и пиридин (1,41 мл) добавляли к 1,4-диоксану (30 мл). Добавляли по каплям акрилоилхлорид (0,49 мл) и раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Добавляли 1М HCl и раствор экстрагировали этилацетатом. Экстракты сушили с использованием насыщенного солевого раствора и безводного сульфата натрия, и растворитель удаляли с получением неочищенного продукта с чистотой, достаточной для последующего использования.

ПРИМЕР 78В

3-морфолино-N-(4-сульфамоилфенил)пропанамид

Соединение Примера 78А (359 мг) и морфолин (1,38 мл) добавляли к ацетонитрилу (10 мл) и N,N-диметилформамиду (1 мл) и смешивали при комнатной температуре в

течение 16 часов. Раствор концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 5% метанола в дихлорметане.

ПРИМЕР 78C

4-(3-морфолинопропиламино)бензолсульфонамид

5 Соединение Примера 78B (268 мг) добавляли к тетрагидрофурану (4 мл). Медленно добавляли боран (1М в тетрагидрофуране, 4,28 мл) и раствор смешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию медленно гасили метанолом. Добавляли N,N-диизопропилэтиламиную смолу (3,42 ммоль амин) и раствор смешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Раствор фильтровали, концентрировали
10 в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 10% метанола в этилацетате.

ПРИМЕР 78D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

15 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 78C вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 10,98 (шир.с, 1H), 7,51-7,44 (м, 9H), 7,40-7,31 (м, 3H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,13 (тт, 1H), 6,94 (дд, 2H), 6,75 (дд, 1H), 6,66 (т, 1H), 6,54 (д, 2H), 6,32 (д, 1H), 3,57 (т, 4H), 3,35 (м, 2H), 3,16-3,04 (м, 6H), 2,35 (м, 10H), 1,60 (м, 2H).

ПРИМЕР 79

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(пиридин-3-илокси)бензамид

ПРИМЕР 79A

метил 4-бром-2-фторбензоат

25 4-Бром-2-фторбензойную кислоту (5,00 г) добавляли к этилацетату (35 мл) и метанолу (35 мл). Медленно добавляли триметилсилилдиазометан (2М раствор в простом диэтиловом эфире, 12,56 мл) и раствор смешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель удаляли в вакууме, и неочищенное вещество растворяли в этилацетате. Раствор экстрагировали раствором 0,5М гидроксида натрия и сушили при
30 помощи насыщенного солевого раствора, затем безводного сульфата натрия. После фильтрования растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта с чистотой, достаточной для последующего использования.

ПРИМЕР 79B

метил 4-бром-2-(пиридин-3-илокси)бензоат

35 Соединение Примера 79A (500 мг), пиридин-3-ол (204 мг) и карбонат калия (385 мг) добавляли к N,N-диметилацетамиду (18 мл) и смесь нагревали до 145°C в течение 2 часов и затем при 130°C в течение 16 часов. Раствор охлаждали, добавляли в воду (100 мл), экстрагировали при помощи 70% этилацетата в гексане и сушили при помощи безводного сульфата натрия. После фильтрования раствор концентрировали в вакууме
40 и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 50-70% этилацетата в гексане.

ПРИМЕР 79C

метил 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(пиридин-3-илокси)бензоат

45 Соединение Примера 79B (367 мг), соединение Примера 1B (410 мг) и фосфат калия трехосновный (379 мг) добавляли к 1,2-диметоксиэтану (6 мл). Раствор дегазировали в вакууме и промывали азотом три раза. Добавляли трис(дибензилиденацетон) дипалладий(0) (32,7 мг) и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил (42,6 мг) и раствор нагревали до 80°C в течение 16 часов. Раствор охлаждали, фильтровали,

концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 50-70% этилацетата в гексане.

ПРИМЕР 79D

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(пиридин-3-илокси)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 79C вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 79E

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(пиридин-3-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 79D вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,72 (шир.с, 1H), 8,64 (т, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,15 (т, 2H), 7,75 (дд, 1H), 7,52-7,44 (м, 6H), 7,37 (м, 2H), 7,26-7,10 (м, 4H), 6,79 (дд, 1H), 6,50 (д, 1H), 3,87 (дд, 2H), 3,40 (с, 2H), 3,38-3,24 (м, 4H), 3,19 (шир.с, 4H), 2,37 (шир.с, 4H), 1,92 (м, 1H), 1,65 (д, 2H), 1,28 (м, 2H).

ПРИМЕР 80

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(пиридин-3-илокси)-N-({4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 79D вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 2А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,34 (с, 1H), 8,27 (дд, 2H), 7,51-7,44 (м, 8H), 7,41-7,29 (м, 3H), 7,27-7,19 (м, 2H), 6,78 (дд, 1H), 6,72 (т, 1H), 6,56 (д, 2H), 6,44 (д, 1H), 3,86 (дд, 2H), 3,36 (с, 2H), 3,29-3,22 (м, 2H), 3,16 (м, 4H), 2,96 (т, 2H), 2,34 (м, 4H), 1,77 (м, 1H), 1,66 (д, 2H), 1,21 (м, 2H).

ПРИМЕР 81

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-{[4-((1R)-3-(диметиламино)-1-[(фенилтио)метил]пропил)амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-феноксибензамид

ПРИМЕР 81А

(R)-трет-бутил 3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбониламино)-4-гидроксипутаноат Fmoc-D-Asp(OtBu)-OH (9,0 г) и *N,N*-диизопропилэтиламин (4,6 мл) добавляли к тетрагидрофурану (100 мл) и охлаждали до -40°C. Добавляли изобутилхлорформат (3,1 мл) и раствор постепенно нагревали до 0°C в течение 30 минут. Раствор охлаждали до -20°C и осторожно добавляли борогидрид натрия (1,64 г, 43,6 ммоль) и метанол (10 мл). Раствор постепенно нагревали до комнатной температуры в течение двух часов, разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили при помощи безводного сульфата магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта с чистотой, достаточной для последующего использования.

ПРИМЕР 81В

(R)-трет-бутил 3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбониламино)-4-(фенилтио)бутаноат Три-*n*-бутилфосфин (90 мкл) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (91 мг) добавляли к тетрагидрофурану (4 мл), обрабатывали соединением Примера 81А (90 мг) и тиофенолом (21 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Раствор концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 50% этилацетата в гексане.

ПРИМЕР 81C

(R)-трет-бутил 3-(2-нитро-4-сульфамоилфениламино)-4-(фенилтио)бутаноат

Соединение Примера 81B (600 мг), 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (298 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (3 мл) добавляли к N,N-диметилформамиду (3 мл) и перемешивали при 60°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (45 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили при помощи безводного сульфата магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 30% этилацетата в дихлорметане.

ПРИМЕР 81D

(R)-3-(2-нитро-4-сульфамоилфениламино)-4-(фенилтио)бутановая кислота

Соединение Примера 81C (468 мг) и 4M HCl в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 часов. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта с чистотой, достаточной для последующего использования.

ПРИМЕР 81E

(R)-N,N-диметил-3-(2-нитро-4-сульфамоилфениламино)-4-(фенилтио)бутанамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 81D вместо соединения Примера 1E и диметиламин (2M в тетрагидрофуране) вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 81F

(R)-4-(4-(диметиламино)-1-(фенилтио)бутан-2-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

К соединению Примера 81E (4,06 г) добавляли боран (1M в тетрагидрофуране, 20,0 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию медленно гасили метанолом (5,0 мл) и добавляли концентрированный водный раствор HCl (2,0 мл). Раствор перемешивали при 80°C в течение трех часов, охлаждали до комнатной температуры, осторожно подщелачивали при помощи 4M карбоната натрия, разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили при помощи безводного сульфата магния и фильтровали. Раствор концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 20% метанола в дихлорметане.

ПРИМЕР 81G

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-{[4-((1R)-3-(диметиламино)-1-[(фенилтио)метил]пропил)амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 81F вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,33 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,61 (дд, 2H), 7,50-7,43 (м, 4H), 7,37-7,14 (м, 11H), 6,90 (т, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,71 (д, 2H), 6,70 (дд, 1H), 6,32 (д, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,36 (с, 2H), 3,33-3,30 (м, 2H), 3,08 (т, 4H), 2,86 (м, 2H), 2,53 (с, 6H), 2,35 (т, 4H), 2,04 (м, 2H).

ПРИМЕР 82

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(пиридин-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 82A

метил 4-бром-2-(пиридин-4-илокси)бензоат

Соединение Примера 79A (800 мг), пиридин-4-ол (359 мг) и карбонат калия (617 мг) добавляли к N,N-диметилацетамиду (20 мл) и смесь нагревали до 125°C в течение 16 часов. Раствор концентрировали в вакууме при 48°C и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 20% метанола в дихлорметане.

ПРИМЕР 82В

метил 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(пиридин-4-илокси)бензоат
 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 82А
 вместо соединения Примера 79В в Примере 79С.

ПРИМЕР 82С

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(пиридин-4-илокси)бензойная
 кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 82В
 вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 82D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-
 2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(пиридин-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 82С
 вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,40 (т, 1Н), 8,37 (д, 1Н), 7,76 (дд, 1Н),
 7,65 (д, 1Н), 7,54-7,48 (м, 1Н), 7,47 (с, 3Н), 7,42-7,35 (м, 5Н), 7,27-7,23 (м, 1Н), 7,06 (дд, 1Н),
 6,92 (дд, 1Н), 6,88 (д, 1Н), 5,91 (д, 2Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,39 (с, 2Н), 3,34-3,25 (м, 4Н), 3,19
 (шир.с, 4Н), 2,39 (шир.с, 4Н), 1,92 (м, 1Н), 1,65 (д, 2Н), 1,27 (м, 2Н).

ПРИМЕР 83

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[(3-морфолин-4-
 илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(пиридин-3-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 79D
 вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 7А вместо соединения Примера
 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,73 (т, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,12 (т, 2Н), 7,73
 (дд, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,51-7,44 (м, 4Н), 7,37 (м, 2Н), 7,25-7,17 (м, 3Н), 7,07 (д, 2Н), 6,78 (дд,
 1Н), 6,47 (д, 1Н), 3,65 (т, 4Н), 3,47 (кв., 2Н), 3,38 (с, 2Н), 3,28 (м, 2Н), 3,17 (шир.с, 4Н), 2,57
 (шир.с, 4Н), 2,36 (шир.с, 4Н), 1,84 (м, 2Н).

ПРИМЕР 84

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[(3-морфолин-4-
 илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(пиридин-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 82С
 вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 7А вместо соединения Примера
 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,55 (т, 1Н), 8,37 (д, 1Н), 7,77 (дд, 1Н),
 7,65 (д, 1Н), 7,54-7,43 (м, 5Н), 7,42-7,32 (м, 4Н), 7,26-7,22 (м, 1Н), 7,01 (д, 1Н), 6,91 (дд,
 1Н), 6,66 (д, 1Н), 5,90 (д, 2Н), 3,60 (т, 4Н), 3,43 (кв., 2Н), 3,39 (с, 2Н), 3,18 (шир.с, 4Н), 2,38
 (м, 10Н), 1,80 (т, 2Н).

ПРИМЕР 85

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{2-(4-метилпиперазин-
 1-ил)этил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил]-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 85А

4-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 2-(4-метилпиперазин-1-ил)
 этанамин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 85В

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{2-(4-метилпиперазин-

1-ил)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 85А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,61 (т, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,51-7,44 (м, 5H), 7,36 (м, 2H), 7,26-7,15 (м, 3H), 6,95 (т, 2H), 6,75 (дд, 2H), 6,71 (дд, 1H), 6,34 (д, 1H), 3,45 (кв., 2H), 3,36 (с, 2H), 3,34 (м, 2H), 3,10 (т, 4H), 2,79 (шир.с, 4H), 2,68 (т, 2H), 2,60 (шир.с, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,35 (т, 4H).

ПРИМЕР 86

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 86А

4-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-амин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламин в Примере 1F.

ПРИМЕР 86В

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 86А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГцЦ, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,57 (т, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,50-7,44 (м, 5H), 7,36 (м, 2H), 7,27-7,15 (м, 3H), 6,98 (д, 2H), 6,91 (т, 1H), 6,73 (дд, 2H), 6,70 (дд, 2H), 6,33 (д, 1H), 3,43 (кв., 2H), 3,36 (с, 2H), 3,34 (м, 2H), 3,09 (т, 4H), 2,82 (шир.с, 4H), 2,56 (шир.с, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,35 (т, 4H), 1,79 (т, 2H).

ПРИМЕР 87

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[[3-(диметиламино)пропил](метил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 87А

4-((3-(диметиламино)пропил)(метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя N¹,N¹,N³-триметилпропан-1,3-диамин вместо 3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-амина в Примере 68F.

ПРИМЕР 87В

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[[3-(диметиламино)пропил](метил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 87А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,01 (д, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,51-7,44 (м, 5H), 7,36 (м, 2H), 7,26-7,13 (м, 3H), 6,93 (т, 1H), 6,83 (м, 1H), 6,74 (дд, 2H), 6,69 (дд, 1H), 6,32 (д, 1H), 3,46 (кв., 2H), 3,36 (с, 2H), 3,08 (т, 4H), 2,83 (т, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,60 (с, 6H), 2,36 (т, 4H), 1,86 (м, 2H).

ПРИМЕР 88

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 88А

4-((1-метилпиперидин-4-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя (1-метилпиперидин-4-ил)метанамин вместо 3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-амина в Примере 68F.

ПРИМЕР 88В

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-феноксибензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 88А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,44 (т, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,51-7,45 (м, 5H), 7,36 (м, 2H), 7,25-7,14 (м, 3H), 6,99 (д, 1H), 6,89 (т, 1H), 6,71 (д, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,31 (д, 1H), 3,36 (с, 2H), 3,34 (м, 4H), 3,07 (т, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,36 (т, 4H), 1,90-1,82 (м, 3H), 1,47-1,31 (м, 2H).

ПРИМЕР 89

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-феноксибензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 21А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,38 (т, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,52-7,44 (м, 5H), 7,36 (м, 2H), 7,26-7,22 (м, 1H), 7,17 (т, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,83 (м, 1H), 6,72 (д, 2H), 6,70 (дд, 1H), 6,33 (д, 1H), 3,36 (кв., 2H), 3,36 (с, 2H), 3,24-3,12 (м, 2H), 3,09 (т, 4H), 2,80 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,36 (т, 4H), 2,08 (м, 2H), 1,77 (м, 2H).

ПРИМЕР 90

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(3-циано-4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}фенил)сульфонил]-2-феноксибензамид

ПРИМЕР 90А

3-циано-4-фторбензолсульфонамид

Концентрированный гидроксид аммония (28% раствор в воде, 3,17 мл) охлаждали до 0°C и добавляли 3-циано-4-фторбензол-1-сульфонилхлорид (1,00 г). Раствор перемешивали при 0°C в течение четырех минут. Медленно добавляли 4М HCl (10 мл) и раствор экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили при помощи насыщенного солевого раствора и безводного сульфата натрия, и растворитель удаляли в вакууме.

ПРИМЕР 90В

3-циано-4-(3-(диметиламино)пропиламино)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 90А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида и N¹,N¹-диметилпропан-1,3-диамин вместо 3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-амина в Примере 68F.

ПРИМЕР 90С

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(3-циано-4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}фенил)сульфонил]-2-феноксибензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 90В вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 7,67 (с, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,51-7,44 (м, 5H), 7,36 (м, 2H), 7,28-7,20 (м, 3H), 6,98 (т, 2H), 6,77 (дд, 2H), 6,70 (д, 2H), 6,33 (д, 1H), 3,36 (с, 2H), 3,27 (кв., 2H), 3,09 (т, 4H), 2,82 (т, 2H), 2,54 (с, 6H), 2,35 (т, 4H), 1,82 (м, 2H).

ПРИМЕР 91

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(3-нитро-4-{[3-(пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксибензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 68F

вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,49 (т, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,50-7,43 (м, 5H), 7,35 (м, 2H), 7,26-7,14 (м, 3H), 6,97 (д, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,72 (д, 2H), 6,69 (дд, 1H), 6,31 (д, 1H), 3,47 (кв., 2H), 3,36 (с, 2H), 3,20 (м, 2H), 3,07 (шир.с, 8H), 2,35 (шир.с, 4H), 1,95-1,83 (м, 6H).

ПРИМЕР 92

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-{[4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 92A

4-фтор-3-(трифторметил)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-фтор-3-(трифторметил)бензол-1-сульфонилхлорид вместо 3-циано-4-фторбензол-1-сульфонилхлорида в Примере 90A.

ПРИМЕР 92B

4-(3-(диметиламино)пропиламино)-3-(трифторметил)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 92A вместо 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида и N¹,N¹-диметилпропан-1,3-диамин вместо тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 92C

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-{[4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 92B вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 7,77 (с, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,51-7,45 (м, 5H), 7,36 (м, 2H), 7,29-7,21 (м, 3H), 6,99 (т, 1H), 6,82-6,68 (м, 5H), 6,32 (д, 1H), 3,36 (с, 2H), 3,28 (кв., 2H), 3,09 (т, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,48 (с, 6H), 2,35 (т, 4H), 1,79 (м, 2H).

ПРИМЕР 93

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-{[4-{[3-изопропил(метил)амино]пропил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 93A

трет-бутил метил(3-(2-нитро-4-сульфамоилфениламино)пропил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получали, используя трет-бутил 3-аминопропил (метил)карбамат вместо 3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-амина в Примере 68F.

ПРИМЕР 93B

трет-бутил 3-(4-(N-(4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоил)сульфамоил)-2-нитрофениламино)пропил(метил)карбамат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 93A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 93C

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(4-(3-(метиламино)пропиламино)-3-нитрофенилсульфонил)-2-феноксibenзамид

Соединение Примера 93B (112 мг) и триэтилсилан (0,082 мл) добавляли к дихлорметану (2 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (0,198 мл), раствор перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, и растворитель удаляли в вакууме.

ПРИМЕР 93D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-{[4-{[3-изопропил(метил)

амино]пропил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-феноксibenзамид

Соединение Примера 93С (128 мг), ацетон (0,014 мл) и связанный со смолой цианоборогидрид натрия (2,15 ммоль/г, 66 мг) добавляли к тетрагидрофурану (0,9 мл) и уксусной кислоте (0,3 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли дополнительное количество ацетона (0,014 мл) и связанного со смолой цианоборогидрида натрия (66 мг) и раствор перемешивали в течение 24 часов. Раствор очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 1% уксусной кислоты и 10% метанола в дихлорметане.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,93 (шир.с, 3H), 8,53 (шир.с, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,51-7,45 (м, 5H), 7,36 (м, 2H), 7,25-7,16 (м, 3H), 7,02 (д, 1H), 6,92 (т, 1H), 6,74 (д, 2H), 6,70 (дд, 1H), 6,32 (д, 1H), 3,47 (м, 4H), 3,36 (с, 2H), 3,09 (т, 4H), 3,01 (шир.с, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,35 (т, 4H), 1,94 (м, 1H), 1,18-1,14 (м, 6H).

ПРИМЕР 94

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[3-(диметиламино)пропокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 94А

4-(3-(диметиламино)пропокси)-3-нитробензолсульфонамид

Трифенилфосфин (1,398 г) добавляли к тетрагидрофурану (20 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли диэтилазодикарбоксилат (40% раствор, 2,428 мл) и раствор перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Добавляли 4-гидрокси-3-нитробензолсульфонамид (1,163 г) и 3-(диметиламин)пропан-1-ол (0,567 мл), и раствору давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Растворитель удаляли в вакууме, и вещество перекристаллизовывали с использованием 20% метанола (дихлорметан). Перекристаллизованное твердое вещество промывали дихлорметаном, растворяли в смеси метанол/дихлорметан, обрабатывали триэтиламином (0,13 мл, 0,924 ммоль) и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 10-20% метанола в дихлорметане.

ПРИМЕР 94В

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[3-(диметиламино)пропокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 94А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,06 (д, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,52-7,45 (м, 5H), 7,36 (м, 2H), 7,26-7,22 (м, 2H), 7,18 (тд, 2H), 6,89 (т, 1H), 6,69 (д, 1H), 6,68 (д, 2H), 6,32 (д, 1H), 4,25 (т, 2H), 3,36 (с, 2H), 3,13 (т, 2H), 3,08 (т, 4H), 2,75 (с, 6H), 2,36 (т, 4H), 2,11 (м, 2H)

ПРИМЕР 95

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(4-{[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 85А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,10 (с, 1H), 8,67 (т, 1H), 8,53 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,39-7,31 (м, 4H), 7,08-7,02 (м, 3H), 6,94 (д, 1H), 6,80 (дд, 1H), 6,61 (дд, 1H), 6,36 (т, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,42 (кв., 2H), 2,99 (т, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,70-2,48 (м, 10H), 2,39 (с, 3H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 96

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

5 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 86А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,09 (с, 1Н), 8,62 (т, 1Н), 8,51 (д, 1Н), 7,76 (дд, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,38-7,31 (м, 4Н), 7,05 (с, 1Н), 7,02 (д, 2Н), 6,96 (д, 1Н), 6,79 (дд, 1Н), 6,60 (дд, 1Н), 6,35 (т, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 3,40 (кв., 2Н), 2,98 (т, 4Н), 2,71 (с, 2Н), 2,67 (шир.с, 4Н), 2,55-2,40 (м, 6Н), 2,39 (с, 3Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,77 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 97

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 68F вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

20 ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,06 (с, 1Н), 8,58 (т, 1Н), 8,49 (д, 1Н), 7,77 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,36-7,31 (м, 4Н), 7,06-7,01 (м, 3Н), 6,95 (д, 1Н), 6,76 (дд, 1Н), 6,57 (дд, 1Н), 6,35 (т, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 3,44 (кв., 2Н), 2,97 (шир.с, 10Н), 2,71 (с, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,90-1,80 (м, 6Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

25 ПРИМЕР 98

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

30 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 21А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,08 (с, 1Н), 8,51 (д, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 7,78 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,37-7,31 (м, 4Н), 7,06-7,00 (м, 4Н), 6,79 (дд, 1Н), 6,59 (дд, 1Н), 6,35 (т, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 3,73 (м, 1Н), 3,05-2,95 (м, 6Н), 2,71 (с, 2Н), 2,60 (м, 2Н), 2,48 (с, 3Н), 2,16 (м, 6Н), 2,01 (м, 2Н), 1,95 (с, 2Н), 1,70 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 99

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(4-{[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 86А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

45 ¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,16 (с, 1Н), 8,59 (т, 1Н), 8,45 (д, 1Н), 7,72 (дд, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,23 (т, 1Н), 7,12 (д, 1Н), 7,02 (д, 2Н), 6,95 (д, 1Н), 6,94 (т, 1Н), 6,64 (дд, 1Н), 6,35 (д, 1Н), 6,23 (м, 2Н), 3,41 (кв., 2Н), 2,98 (т, 4Н), 2,71 (шир.с, 6Н), 2,52-2,42 (м, 6Н), 2,41 (с, 3Н), 2,15 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,77 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 100

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{4-[3-(диметиламино)пропокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)
бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С
вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 94А вместо соединения Примера
1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,03 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,91 (дд, 1H),
7,56 (д, 1H), 7,36-7,29 (м, 4H), 7,19 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,57 (дд,
1H), 6,33 (т, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,23 (т, 2H), 3,04 (м, 2H), 2,96 (т, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,67 (с,
6H), 2,22-2,02 (м, 8H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 101

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-
индол-4-илокси)-N-[(4-{[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино}-3-нитрофенил)
сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В
вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 85А вместо соединения Примера
1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,18 (с, 1H), 8,64 (т, 1H), 8,47 (д, 1H),
7,73 (дд, 2H), 7,56 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,24 (т, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,96 (д, 1H), 6,94 (д, 1H),
6,65 (дд, 1H), 6,37 (д, 1H), 6,23 (м, 2H), 3,43 (кв., 2H), 2,99 (т, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,65 (м, 6H),
2,56 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 102

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-
индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)
бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В
вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 68F вместо соединения Примера
1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,14 (с, 1H), 8,54 (т, 1H), 8,44 (д, 1H),
7,76 (дд, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,22 (т, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,98-6,89 (м,
2H), 6,62 (дд, 1H), 6,33 (д, 1H), 6,23 (т, 1H), 6,21 (д, 1H), 3,44 (кв., 2H), 3,10-2,91 (м, 10H),
2,71 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,92-1,79 (м, 6H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 103

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-
индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)
бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В
вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 21А вместо соединения Примера
1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,14 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,11 (д, 1H),
7,75 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,23 (т, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 7,03 (д, 1H),
6,93 (т, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,34 (д, 1H), 6,22 (м, 2H), 3,73 (м, 1H), 3,08-2,93 (м, 6H), 2,71 (с,
2H), 2,70-2,56 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,16 (м, 6H), 2,02 (м, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,38
(т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 104

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 88А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 10,99 (с, 1Н), 8,39 (д, 1Н), 8,32 (т, 1Н), 7,65 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,30-7,26 (м, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,92 (д, 1Н), 6,81 (д, 1Н), 6,70 (дд, 1Н), 6,53 (дд, 1Н), 6,30 (т, 1Н), 6,15 (д, 1Н), 3,28-3,19 (м, 2Н), 2,93 (т, 4Н), 2,83 (м, 2Н), 2,71 (с, 2Н), 2,68-2,50 (м, 2Н), 2,54 (с, 3Н), 2,24-2,10 (м, 6Н), 1,95 (шир.с, 2Н), 1,68 (д, 2Н), 1,59 (м, 1Н), 1,38 (т, 2Н), 1,32-1,17 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 105

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(4-{[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 88А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,11 (с, 1Н), 8,44 (т, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 7,74 (дд, 1Н), 7,59 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,21 (т, 1Н), 7,11-7,02 (м, 3Н), 6,98-6,90 (м, 2Н), 6,61 (дд, 1Н), 6,31 (д, 1Н), 6,23 (т, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 3,20 (м, 2Н), 2,95 (т, 4Н), 2,71 (с, 2Н), 2,62-2,49 (м, 4Н), 2,55 (с, 3Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,86-1,78 (м, 3Н), 1,42-1,31 (м, 4Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 106

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-([4-[3-(диметиламино)пропокси]-3-нитрофенил]сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 94А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,10 (с, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 7,90 (дд, 1Н), 7,61 (д, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,24-7,19 (м, 2Н), 7,10-7,01 (м, 3Н), 6,91 (т, 1Н), 6,60 (дд, 1Н), 6,28 (д, 1Н), 6,23 (т, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 4,23 (т, 2Н), 3,03 (т, 2Н), 2,95 (т, 4Н), 2,72 (с, 2Н), 2,67 (с, 6Н), 2,17 (м, 6Н), 2,07 (м, 2Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 107

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

ПРИМЕР 107А

4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-метилпиперазин вместо 3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-амина в Примере 68F.

ПРИМЕР 107В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 107А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,21 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,26 (т, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,07-7,02 (м, 2H), 6,96 (т, 1H), 6,87 (дд, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,25 (м, 2H), 3,16 (м, 4H), 3,01 (т, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,66 (шир.с, 4H), 2,39 (с, 3H), 2,18 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 108

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 108А

3-нитро-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-иламино)бензолсульфонамид

4-Хлор-3-нитробензолсульфонамид (1,300 г), гидрохлорид 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-амина (1,201 г) и триэтиламин (2,30 мл) добавляли к 1,4-диоксану (50 мл) и воде (5 мл) и нагревали при 90°C в течение 16 часов. Раствор концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием этилацетата, увеличивая до 5% метанола в этилацетате.

ПРИМЕР 108В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 108А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,24 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,27 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,97 (т, 1H), 6,71 (дд, 1H), 6,43 (д, 1H), 6,28 (д, 1H), 6,24 (т, 1H), 3,68 (м, 1H), 3,23 (кв., 2H), 3,06 (шир.с, 4H), 2,95-2,87 (м, 2H), 2,78-2,71 (м, 2H), 2,58 (т, 2H), 2,25-2,11 (м, 6H), 1,98-1,85 (м, 4H), 1,64 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 109

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(диметиламино)-1-метилпиперидин-4-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 109А

4-((4-(диметиламино)-1-метилпиперидин-4-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-(аминометил)-N,N,1-триметилпиперидин-4-амин вместо гидрохлорида 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-амина в Примере 108А.

ПРИМЕР 109В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(диметиламино)-1-метилпиперидин-4-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 109А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,06 (с, 1H), 8,56 (шир.с, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,36-7,31 (м, 4H), 7,08-7,02 (м, 4H), 6,77 (дд, 1H), 6,57 (дд, 1H), 6,34 (т, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,50 (д, 2H), 3,04 (м, 2H), 2,96 (т, 4H), 2,87 (м, 2H), 2,71 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,28 (с, 6H), 2,16 (м, 6H), 1,98 (м, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,65-1,54 (м, 2H), 1,38

(т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 110

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил} сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 110А

метил 4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-илокси)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 34А вместо соединения Примера 18Е и 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ол вместо фенола в Примере 18F.

ПРИМЕР 110В

4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-илокси)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 110А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 110С

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил} сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 110В вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ м.д. 11,40 (с, 1H), 8,65 (т, 1H), 8,55 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,46 (м, 6H), 7,36 (м, 2H), 7,23 (м, 2H), 6,77 (д, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,42 (м, 2H), 6,27 (д, 1H), 4,20 (с, 4H), 3,85 (дд, 2H), 3,37 (м, 4H), 3,25 (м, 2H), 3,13 (м, 4H), 2,35 (м, 4H), 1,90 (м, 1H), 1,62 (дд, 2H), 1,27 (м, 2H).

ПРИМЕР 111

5-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил} сульфонил)-1,1'-бифенил-2-карбоксамид

ПРИМЕР 111А

метил 5-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бифенил-2-карбоксилат

Соединение Примера 34А (100 мг, 0,2 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) обрабатывали при помощи фенилбороновой кислоты (36,6 мг, 0,3 ммоль), трис (дибензилиденацетон)дипалладия(0) (9,2 мг, 0,01 ммоль), тетрафторбората три-трет-бутилфосфония (5,8 мг, 0,02 ммоль) и фторида цезия (91 мг, 0,6 ммоль), промывали азотом и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием градиента 0-3% метанола в CH₂Cl₂, с получением продукта.

ПРИМЕР 111В

5-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бифенил-2-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 111А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 111С

5-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил} сульфонил)-1,1'-бифенил-2-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 111В вместо соединения Примера 27G в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ м.д. 12,09 (с, 1Н), 8,72 (т, 1Н), 8,46 (д, 1Н), 7,79 (м, 2Н), 7,52 (м, 4Н), 7,35 (дд, 5Н), 7,16 (м, 1Н), 7,04 (м, 4Н), 6,91 (дд, 1Н), 6,78 (м, 1Н), 4,39 (м, 1Н), 3,88 (м, 3Н), 3,42 (м, 4Н), 3,27 (м, 4Н), 2,96 (м, 4Н), 1,95 (м, 1Н), 1,67 (м, 2Н), 1,31 (м, 2Н).

ПРИМЕР 112

5-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-1,1'-бифенил-2-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 111В вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 154А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ м.д. 12,09 (с, 1Н), 8,74 (т, 1Н), 8,47 (д, 1Н), 7,83 (дд, 1Н), 7,70 (м, 1Н), 7,40 (м, 8Н), 7,27 (м, 1Н), 7,20 (м, 1Н), 7,07 (м, 4Н), 6,91 (дд, 1Н), 6,77 (м, 1Н), 4,39 (м, 1Н), 3,87 (м, 1Н), 3,55 (м, 4Н), 3,26 (м, 2Н), 3,16 (м, 4Н), 3,03 (м, 2Н), 2,80 (м, 6Н), 1,98 (м, 2Н).

ПРИМЕР 113

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 113А

метил 2-фенокси-4-(пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя пиперазин вместо соединения Примера 1В в Примере 1D.

ПРИМЕР 113В

метил 4-(4-(2-бром-5-гидроксибензил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя 2-бром-5-гидроксибензальдегид вместо 4'-хлорбифенил-2-карбокcальдегида и соединение Примера 113А вместо трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 113С

метил 4-(4-(2-бром-5-(2-(диметиламино)этокси)бензил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Смесь соединения Примера 113В (170 мг), 2-хлор-N,N-диметилэтанаминa в виде гидрохлоридной соли (80 мг) и карбоната цезия (278 мг) суспендировали в безводном N,N-диметилформамиде (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме с получением маслянистого остатка, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 113D

метил 4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 113С вместо соединения Примера 68С и 4-хлорфенилбороновую кислоту вместо 4-метоксифенилбороновой кислоты в Примере 68D.

ПРИМЕР 113Е

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-

феноксibenзойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 113D вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 113F

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 113Е вместо соединения Примера 1Е в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (шир.с, 1Н), 9,87 (шир.с, 1Н), 8,63 (т, 1Н), 8,46 (д, 1Н), 7,75 (дд, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,34-7,23 (м, 6Н), 7,14 (м, 2Н), 6,98 (м, 1Н), 6,78 (м, 3Н), 6,44 (д, 1Н), 4,37 (т, 2Н), 3,86 (м, 2Н), 3,60-3,41 (м, 10Н), 3,34 (т, 4Н), 3,28(м, 2Н), 2,89 (с, 6Н), 1,91 (м, 1Н), 1,62 (м, 2Н), 1,28 (м, 2Н).

ПРИМЕР 114

4-(4-{[4'-хлор-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 114А

метил 4-(4-(2-бром-5-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)бензил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-(3-хлорпропил)пиперидин, гидрохлоридную соль, вместо 2-хлор-N,N-диметилэтанамин, гидрохлоридной соли, в Примере 113С.

ПРИМЕР 114В

метил 4-(4-((4'-хлор-4-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 114А вместо соединения Примера 68С и 4-хлорфенилбороновую кислоту вместо 4-метоксифенилбороновой кислоты в Примере 68D.

ПРИМЕР 114С

4-(4-((4'-хлор-4-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 114В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 114D

4-(4-{[4'-хлор-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 114С вместо соединения Примера 1Е в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,69 (шир.с, 1Н), 9,18 (шир.с, 1Н), 8,63 (т, 1Н), 8,46 (д, 1Н), 7,75 (дд, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,33-7,21 (м, 6Н), 7,15 (д, 2Н), 6,98 (м, 1Н), 6,78 (м, 3Н), 6,44 (д, 1Н), 4,11 (т, 2Н), 3,87 (дд, 2Н), 3,60-3,38 (м, 10Н), 3,34 (м, 4Н), 3,25 (м, 4Н), 2,92 (м, 2Н), 2,17 (м, 2Н), 1,85 (м, 3Н), 1,64 (м, 6Н), 1,29 (м, 2Н).

ПРИМЕР 115

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-

феноксibenзамид

ПРИМЕР 115А

метил 4-(4-(2-бром-5-(2-морфолиноэтокси)бензил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-(2-хлорэтил)морфолин, гидрохлоридную соль, вместо 2-хлор-N,N-диметилэтанаминa, гидрохлоридной соли, в Примере 113С.

ПРИМЕР 115В

метил 4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолиноэтокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 115А вместо соединения Примера 68С и 4-хлорфенилбороновую кислоту вместо 4-метоксифенилбороновой кислоты в Примере 68D.

ПРИМЕР 115С

4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолиноэтокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 115В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 115D

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 115С вместо соединения Примера 1Е в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,66 (шир.с, 1Н), 8,63 (т, 1Н), 8,46 (д, 1Н), 7,75 (дд, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,31 (м, 4Н), 7,23 (м, 2Н), 7,15 (м, 2Н), 6,98 (м, 1Н), 6,78 (м, 3Н), 6,44 (д, 1Н), 4,41 (м, 2Н), 3,87 (м, 6Н), 3,60-3,38 (м, 12Н), 3,36-3,25 (м, 8Н), 1,91 (м, 1Н), 1,64 (м, 2Н), 1,29 (м, 2Н).

ПРИМЕР 116

4-[4-({4'-хлор-4-[3-(диметиламино)пропокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 116А

метил 4-(4-(2-бром-5-(3-(диметиламино)пропокси)бензил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя 3-хлор-N,N-диметилпропан-1-амин, гидрохлоридную соль, вместо 2-хлор-N,N-диметилэтанаминa, гидрохлоридной соли, в Примере 113С.

ПРИМЕР 116В

метил 4-(4-((4'-хлор-4-(3-(диметиламино)пропокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 116А вместо соединения Примера 68С и 4-хлорфенилбороновую кислоту вместо 4-метоксифенилбороновой кислоты в Примере 68D.

ПРИМЕР 116С

4-(4-((4'-хлор-4-(3-(диметиламино)пропокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 116В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 116D

4-[4-({4'-хлор-4-[3-(диметиламино)пропокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 116C вместо соединения Примера 1E в Примере 27H.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,64 (шир.с, 1H), 9,52 (шир.с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,34 (м, 2H), 7,23 (м, 4H), 7,14 (д, 1H), 6,98 (м, 2H), 6,78 (м, 3H), 6,42 (с, 1H), 4,09 (т, 2H), 3,86 (м, 2H), 3,50-3,36 (м, 8H), 3,28 (м, 8H), 2,83 (с, 6H), 2,12 (м, 2H), 1,91 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,29 (м, 2H).

ПРИМЕР 117

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-({4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 115C вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 163A вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,11 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,36-7,26 (м, 7H), 7,10 (м, 3H), 6,84 (д, 2H), 6,77 (дд, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,38 (м, 2H), 3,84 (м, 4H), 3,55 (м, 2H), 3,50-3,30 (м, 10H), 3,28 (м, 8H), 3,20 (м, 2H), 1,86 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,26 (м, 2H).

ПРИМЕР 118

4-(4-{[4'-хлор-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-фенокси-N-({4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 114C вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 163A вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (шир.с, 1H), 9,06 (шир.с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,36-7,20 (м, 7H), 7,06 (м, 3H), 6,83 (д, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,10 (т, 2H), 3,85 (дд, 2H), 3,40-3,05 (м, 16H), 2,90 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 1,84 (м, 3H), 1,60 (м, 6H), 1,41 (м, 2H), 1,26 (м, 2H).

ПРИМЕР 119

4-[4-({4'-хлор-4-[3-(диметиламино)пропокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-фенокси-N-({4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 116C вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 163A вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,11 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,36-7,26 (м, 7H), 7,06 (м, 3H), 6,84 (д, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,41 (д, 1H), 4,09 (т, 2H), 3,84 (дд, 2H), 3,50-3,24 (м, 14H), 3,10 (м, 2H), 2,83 (с, 6H), 2,12 (м, 2H), 1,86 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,26 (м, 2H).

ПРИМЕР 120

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-фенокси-N-({4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]

фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 113Е вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 163А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,75 (шир.с, 1Н), 9,90 (шир.с, 1Н), 8,10 (д, 1Н), 7,85 (дд, 1Н), 7,49 (м, 3Н), 7,38-7,25 (м, 7Н), 7,11 (д, 2Н), 7,03 (м, 1Н), 6,82 (д, 2Н), 6,77 (дд, 1Н), 6,44 (с, 1Н), 4,37 (т, 2Н), 3,85 (м, 6Н), 3,55 (м, 2Н), 3,29 (м, 8Н), 3,10 (м, 2Н), 2,89 (с, 6Н), 1,86 (м, 1Н), 1,55 (м, 2Н), 1,24 (м, 2Н).

ПРИМЕР 121

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 113Е вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 68F вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,70 (шир.с, 1Н), 9,95 (шир.с, 1Н), 9,73 (шир.с, 1Н), 8,69 (т, 1Н), 8,49 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,34 (м, 2Н), 7,23 (м, 3Н), 7,16 (д, 1Н), 7,09 (м, 1Н), 7,00 (м, 1Н), 6,82 (д, 2Н), 6,77 (дд, 1Н), 6,42 (с, 1Н), 4,37 (м, 2Н), 3,70 (м, 6Н), 3,54 (м, 8Н), 3,21 (м, 4Н), 3,19 (м, 2Н), 2,88 (с, 6Н), 1,97 (м, 4Н), 1,85 (м, 2Н).

ПРИМЕР 122

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 122А

метил 4-(4-(2-бром-6-гидроксибензил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя 2-бром-6-гидроксибензальдегид вместо 4'-хлорбифенил-2-карбокcальдегида и соединение Примера 113А вместо трет-бутил пиперазин-1-карбокcилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 122В

метил 4-(4-((4'-хлор-3-гидроксибифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 122А вместо соединения Примера 68С и 4-хлорфенилбороновую кислоту вместо 4-метоксифенилбороновой кислоты в Примере 68D.

ПРИМЕР 122С

метил 4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Соединение Примера 122В (100 мг) и 2-хлор-N,N-диметилэтанамин в виде гидрохлоридной соли (30 мг) растворяли в смешанном растворителе, состоящем из дихлорметана (1,5 мл) и 50% водного раствора гидроксида натрия (0,5 мл), с последующим добавлением йодида тетрабутиламмония (15 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Очистку методом колоночной флэш-хроматографии осуществляли с использованием 0-5% метанола/дихлорметан с получением продукта.

ПРИМЕР 122D

4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 122C вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 122E

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламино)этоксид]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 122D вместо соединения Примера 1E в Примере 27H.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 10,20 (шир.с, 1H), 9,46 (шир.с, 1H), 8,65 (т, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,52 (м, 4H), 7,38 (м, 3H), 7,23 (м, 3H), 7,12 (м, 1H), 6,98 (м, 2H), 6,78 (д, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,43 (м, 2H), 3,87 (м, 2H), 3,62 (м, 4H), 3,35-3,15 (м, 12H), 2,90 (с, 6H), 1,90 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,27 (м, 2H).

ПРИМЕР 123

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламино)этоксид]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 122C вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 68F вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 10,01 (шир.с, 1H), 9,63 (шир.с, 1H), 9,32 (шир.с, 1H), 8,69 (т, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,52 (м, 4H), 7,38 (м, 2H), 7,25 (м, 3H), 7,15 (д, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,81 (д, 2H), 6,76 (м, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,43 (м, 4H), 3,56-3,51 (м, 8H), 3,20 (м, 4H), 3,10 (м, 6H), 2,91 (с, 6H), 1,98 (м, 4H), 1,85 (м, 2H).

ПРИМЕР 124

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламино)этоксид]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-феноксiben-N-({4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 122C вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 163A вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,71 (шир.с, 1H), 9,89 (шир.с, 1H), 9,14 (шир.с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,52 (м, 4H), 7,38 (м, 2H), 7,29 (м, 3H), 7,20 (м, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,83 (д, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 4,41 (м, 2H), 3,85 (м, 2H), 3,59 (м, 4H), 3,44 (м, 2H), 3,28 (м, 8H), 3,06 (м, 2H), 2,91 (с, 6H), 1,84 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,26 (м, 2H).

ПРИМЕР 125

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламино)этоксид]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 125A

4'-хлор-4-гидроксibenфенил-2-карбальдегид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 2-бром-5-гидроксibenбензальдегид вместо соединения Примера 68C и 4-хлорфенилбороновую кислоту вместо 4-метоксibenфенилбороновой кислоты в Примере 68D.

ПРИМЕР 125B

4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этоксид)бифенил-2-карбальдегид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 125A вместо соединения Примера 122B в Примере 122C.

ПРИМЕР 125C

метил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этоксифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 125B вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 68B вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1A.

ПРИМЕР 125D

2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этоксифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 125C вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 125E

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламино)этоксифенил-2-ил]метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 125D вместо соединения Примера 1E в Примере 27H.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,46 (шир.с, 1H), 11,25 (с, 1H), 9,80 (шир.с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,28 (м, 5H), 7,15 (д, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,36 (м, 2H), 6,26 (м, 1H), 4,35 (т, 2H), 3,85 (м, 6H), 3,54 (м, 4H), 3,31 (м, 6H), 3,06 (м, 2H), 2,88 (с, 6H), 1,88 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,28 (м, 2H).

ПРИМЕР 126

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламино)этоксифенил-2-ил]метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 126A

метил 2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этоксифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 125B вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 150A вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1A.

ПРИМЕР 126B

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диметиламино)этоксифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 126A вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 126C

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламино)этоксифенил-2-ил]метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 126B вместо соединения Примера 1E в Примере 27H.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,35 (шир.с, 1H), 11,17 (с, 1H), 9,85 (шир.с, 1H), 8,61 (т, 1H), 8,57 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,30 (м, 4H), 7,09 (м, 3H), 6,84 (дд, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,36 (м, 1H), 6,26 (м, 1H), 4,35 (т, 2H), 3,85 (м, 6H), 3,54 (м, 4H), 3,31 (м, 6H), 3,06 (м, 2H), 2,88 (с, 6H), 1,88 (м, 1H), 1,60 (м, 2H),

1,28 (м, 2H).

ПРИМЕР 127

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 127A

4'-хлор-4-(2-морфолиноэтокси)бифенил-2-карбальдегид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 125A вместо соединения Примера 122B и 4-(2-хлорэтил)морфолин, гидрохлоридную соль, вместо 2-хлор-N,N-диметилэтанамин, гидрохлоридной соли, в Примере 122C.

ПРИМЕР 127B

метил 2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолиноэтокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 127A вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 150A вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1A.

ПРИМЕР 127C

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолиноэтокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 127B вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 127D

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 127C вместо соединения Примера 1E в Примере 27H.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,35 (шир.с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,61 (т, 1H), 8,57 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,29 (м, 4H), 7,09 (м, 3H), 6,84 (дд, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,36 (м, 1H), 6,26 (д, 1H), 4,39 (т, 2H), 3,85 (м, 6H), 3,54 (м, 10H), 3,31 (м, 8H), 3,06 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,27 (м, 2H).

ПРИМЕР 128

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 128A

4'-хлор-3-гидроксибифенил-2-карбальдегид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 2-бром-6-гидроксибензальдегид вместо соединения Примера 68C и 4-хлорфенилбороновую кислоту вместо 4-метоксифенилбороновой кислоты в Примере 68D.

ПРИМЕР 128B

4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этокси)бифенил-2-карбальдегид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 128A вместо соединения Примера 122B в Примере 122C.

ПРИМЕР 128C

метил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 128B

вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 68В вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 128D

2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этоксид)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 128С вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 128Е

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламино)этоксид]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 128D вместо соединения Примера 1Е в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,15 (с, 1Н), 8,47 (т, 1Н), 8,45 (д, 1Н), 7,68 (дд, 1Н), 7,57 (д, 1Н), 7,50 (д, 2Н), 7,42 (д, 2Н), 7,32 (м, 1Н), 7,24 (м, 1Н), 7,12 (д, 1Н), 7,05 (д, 1Н), 6,94 (м, 2Н), 6,84 (д, 1Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,35 (д, 1Н), 6,25 (м, 2Н), 4,17 (т, 2Н), 3,85 (м, 2Н), 3,54 (м, 10Н), 3,40 (м, 6Н), 3,30 (с, 6Н), 3,02 (м, 2Н), 2,96 (м, 4Н), 2,28 (м, 4Н), 1,88 (м, 1Н), 1,60 (м, 2Н), 1,28 (м, 2Н).

ПРИМЕР 129

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламино)этоксид]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 129А

метил 2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этоксид)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 128В вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 150А вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 129В

2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этоксид)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 129А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 129С

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламино)этоксид]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 129В вместо соединения Примера 1Е в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,38 (шир.с, 1Н), 11,19 (с, 1Н), 10,00 (шир.с, 1Н), 8,61 (т, 1Н), 8,58 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,53 (м, 4Н), 7,39 (м, 4Н), 7,19 (м, 1Н), 7,11 (м, 2Н), 6,93 (д, 1Н), 6,84 (дд, 1Н), 6,69 (дд, 1Н), 6,39 (м, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,40 (м, 2Н), 3,85 (м, 8Н), 3,58 (м, 2Н), 3,27 (м, 6Н), 3,06 (м, 2Н), 2,89 (с, 6Н), 1,89 (м, 1Н), 1,60 (м, 2Н), 1,27 (м, 2Н).

ПРИМЕР 130

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтоксид)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}

сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 130А

метил 2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолиноэтокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

5 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 127А вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 68В вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 130В

10 2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(2-морфолиноэтокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 130А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 130С

15 4-(4-{[4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 130В вместо соединения Примера 1Е в Примере 27Н.

20 ¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,47 (шир.с, 1Н), 11,23 (с, 1Н), 8,59 (т, 1Н), 8,47 (д, 1Н), 7,63 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,47 (д, 2Н), 7,27 (м, 6Н), 7,13 (м, 2Н), 7,03 (м, 1Н), 6,93 (м, 1Н), 6,74 (дд, 1Н), 6,35 (м, 1Н), 6,24 (м, 1Н), 4,39 (т, 2Н), 3,85 (м, 6Н), 3,54 (м, 10Н), 3,26 (м, 10Н), 1,88 (м, 1Н), 1,59 (м, 2Н), 1,27 (м, 2Н).

ПРИМЕР 131

25 4-(4-{[4'-хлор-3-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 131А

4'-хлор-3-(2-морфолиноэтокси)бифенил-2-карбальдегид

30 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 128А вместо соединения Примера 122В и 4-(2-хлорэтил)морфолин, гидрохлоридную соль, вместо 2-хлор-N,N-диметилэтанамин, гидрохлоридной соли, в Примере 122С.

ПРИМЕР 131В

35 метил 2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-морфолиноэтокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 131А вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 68В вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 131С

40 2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-морфолиноэтокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 131В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 131D

45 4-(4-{[4'-хлор-3-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 131С вместо соединения Примера 1Е в Примере 27Н.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,49 (шир.с, 1H), 11,25 (с, 1H), 8,59 (т, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,52 (м, 4H), 7,34 (д, 2H), 7,28 (м, 1H), 7,18 (м, 2H), 7,06 (д, 1H), 6,94 (м, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,40 (д, 1H), 6,33 (д, 1H), 6,24 (м, 1H), 4,43 (т, 2H), 3,85 (м, 10H), 3,61 (м, 6H), 3,27 (м, 8H), 3,02 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,28 (м, 2H).

ПРИМЕР 132

4-(4-{[4'-хлор-3-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 132А

метил 2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-морфолиноэтокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 131А вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 150А вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 132В

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-морфолиноэтокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 132А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 132С

4-(4-{[4'-хлор-3-(2-морфолин-4-илэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 132В вместо соединения Примера 1Е в Примере 27Н.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,34 (шир.с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,50 (м, 4H), 7,39 (м, 4H), 7,19 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 6,84 (дд, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,19 (д, 1H), 4,40 (м, 2H), 3,85 (м, 6H), 3,48 (м, 8H), 3,27 (м, 10H), 3,06 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,27 (м, 2H).

ПРИМЕР 133

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 113D вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 21А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,34 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,42 (м, 4H), 7,14 (м, 3H), 7,09 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,92 (дд, 1H), 6,87 (м, 1H), 6,84 (м, 3H), 6,30 (д, 1H), 4,16 (т, 2H), 3,07 (м, 6H), 2,95 (м, 4H), 2,56 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,35 (м, 4H), 2,03 (м, 2H), 1,68 (м, 2H).

ПРИМЕР 134

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 129В вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 68F вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,34 (шир.с, 1H), 11,17 (с, 1H), 9,65 (шир.с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,53 (д, 2H), 7,41 (м, 6H), 7,15 (м, 3H), 6,92 (м, 1H), 6,84 (дд, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,37 (м, 2H), 3,50 (м, 12H), 3,17 (м, 4H), 2,97 (м, 4H), 2,88 (с, 6H), 1,95 (м, 4H), 1,85 (м, 2H).

ПРИМЕР 135

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламино)этокс]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 126B вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 68F вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,29 (шир.с, 1H), 11,16 (с, 1H), 9,56 (шир.с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,41 (м, 4H), 7,32 (м, 3H), 7,24 (м, 1H), 7,12 (м, 3H), 6,84 (дд, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,33 (т, 2H), 3,50 (м, 12H), 3,17 (м, 4H), 2,97 (м, 4H), 2,86 (с, 6H), 1,95 (м, 4H), 1,85 (м, 2H).

ПРИМЕР 136

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-морфолин-4-илэтокс)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 127C вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 68F вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,29 (шир.с, 1H), 11,16 (с, 1H), 9,54 (шир.с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,45 (д, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,31 (д, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,12 (м, 3H), 6,84 (дд, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,36 (т, 2H), 3,82 (м, 4H), 3,50 (м, 8H), 3,17 (м, 10H), 2,98 (м, 4H), 1,95 (м, 6H), 1,85 (м, 2H).

ПРИМЕР 137

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламино)этокс]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-N-[(3-нитро-4-{[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 113E вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 108A вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,71 (шир.с, 1H), 9,81 (шир.с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,30 (м, 4H), 7,21 (м, 3H), 7,10 (м, 1H), 6,97 (м, 1H), 6,77 (м, 3H), 6,43 (с, 1H), 4,36 (т, 2H), 3,72 (м, 2H), 3,58 (м, 4H), 3,23 (м, 6H), 2,95 (м, 4H), 2,89 (с, 6H), 2,60 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 1,68 (м, 2H).

ПРИМЕР 138

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-пирролидин-1-илэтокс)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 138A

метил 4-(4-((4'-хлор-4-гидроксибифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 113B вместо соединения Примера 68C и 4-хлорфенилбороновую кислоту вместо 4-метоксифенилбороновой кислоты в Примере 68D.

ПРИМЕР 138В

метил 4-(4-((4'-хлор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 138А вместо соединения Примера 113В и 1-(2-хлорэтил)пирролидин, HCl соль, вместо 2-хлор-N,N-диметилэтанаминa, гидрохлоридной соли, в Примере 113С.

ПРИМЕР 138С

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 138В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 138D

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-пирролидин-1-ил)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 138С вместо соединения Примера 1Е в Примере 27Н.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,64 (шир.с, 1H), 9,98 (шир.с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,26 (м, 6H), 7,14 (м, 2H), 6,99 (м, 1H), 6,81 (д, 2H), 6,77 (дд, 1H), 6,43 (д, 1H), 4,36 (т, 2H), 3,86 (дд, 2H), 3,62 (м, 8H), 3,28 (м, 8H), 3,10 (м, 4H), 2,04 (м, 2H), 1,90 (м, 3H), 1,65 (м, 2H), 1,29 (м, 2H).

ПРИМЕР 139

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диизопропиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 139А

метил 4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диизопропиламино)этокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 138А вместо соединения Примера 113В и 2-диизопропиламиноэтилхлорид, гидрохлоридную соль, вместо 2-хлор-N,N-диметилэтанаминa, гидрохлоридной соли, в Примере 113С.

ПРИМЕР 139В

4-(4-((4'-хлор-4-(2-(диизопропиламино)этокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 139А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 139С

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диизопропиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 139В вместо соединения Примера 1Е в Примере 27Н.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,65 (шир.с, 1H), 8,75 (шир.с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,31 (м, 4H), 7,23 (м, 2H), 7,13 (м, 2H), 6,99 (м, 1H), 6,79 (м, 3H), 6,44 (м, 1H), 4,31 (т, 2H), 3,86 (дд, 2H), 3,62 (м, 10H), 3,28 (м, 6H), 1,91 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,32 (м, 14H).

ПРИМЕР 140

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(2,3-дигидро-1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Суспензию соединения Примера 40D (22,57 мг) и цианоборогидрид натрия (25 мг) в уксусной кислоте (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Продукт распределяли между дихлорметаном и водой. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ (С8, 30-100 ацетонитрила/вода/0,1% трифторуксусной кислоты).

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,56 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,66 (т, 1H), 8,57 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,46-7,60 (м, 5H), 7,29-7,42 (м, 3H), 7,25 (д, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,73 (д, 1H), 6,36 (с, 1H), 4,32 (шир.с, 2H), 3,85 (дд, 4H), 3,59 (т, 4H), 3,35 (т, 2H), 3,27 (т, 2H), 3,02 (т, 4H), 1,80-1,99 (м, 1H), 1,62 (д, 2H), 1,15-1,36 (м, 2H).

ПРИМЕР 141

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 141А

(Z)-метил 2-(трифторметилсульфонилокси)циклогепт-1-енкарбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя метил 2-оксоциклогептанкарбоксилат вместо 5,5-диметил-2-метоксикарбонилциклогексанона в Примере 18А.

ПРИМЕР 141В

(Z)-метил 2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-енкарбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 141А вместо соединения Примера 18А в Примере 18В.

ПРИМЕР 141С

(Z)-(2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-енил)метанол

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 141В вместо соединения Примера 18В в Примере 18С.

ПРИМЕР 141D

(Z)-2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-енкарбальдегид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 141С вместо соединения Примера 143С в Примере 143D.

ПРИМЕР 141Е

(Z)-этил 2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 141D вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 68В вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 141F

(Z)-2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 141Е вместо соединения Примера 143Е в Примере 143F.

ПРИМЕР 141G

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 141F

вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 68F вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,45 (м, 1H), 10,03 (м, 1H), 8,58 (м, 2H), 8,30 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 6,25 (м, 2H), 3,14 (м, 12H), 2,73 (м, 5H), 1,94 (м, 12H), 1,54 (м, 5H).

ПРИМЕР 142

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)циклоокт-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 142A

(Z)-этил 2-(трифторметилсульфонилокси)циклоокт-1-енкарбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя этил 2-оксоциклооктанкарбоксилат вместо 5,5-диметил-2-метоксикарбонилциклогексанона в Примере 18A.

ПРИМЕР 142B

(Z)-этил 2-(4-хлорфенил)циклоокт-1-енкарбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 142A вместо соединения Примера 18A в Примере 18B.

ПРИМЕР 142C

(Z)-(2-(4-хлорфенил)циклоокт-1-енил)метанол

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 142B вместо соединения Примера 18B в Примере 18C.

ПРИМЕР 142D

(Z)-2-(4-хлорфенил)циклоокт-1-енкарбальдегид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 142C вместо соединения Примера 143C в Примере 143D.

ПРИМЕР 142E

(Z)-этил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклоокт-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 142D вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 68B вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1A.

ПРИМЕР 142F

(Z)-2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклоокт-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 142E вместо соединения Примера 143E в Примере 143F.

ПРИМЕР 142G

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)циклоокт-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 142F вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 68F вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,51 (м, 1H), 10,01 (м, 1H), 8,58 (м, 2H), 7,26 (м, 12H), 6,35 (м, 2H), 3,14 (м, 13H), 2,73 (м, 5H), 1,88 (м, 7H), 1,45 (м, 10H).

ПРИМЕР 143

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)циклопент-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 143A

этил 2-(трифторметилсульфонилокси)циклопент-1-енкарбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя этил 2-оксоциклопентанкарбоксилат вместо 5,5-диметил-2-метоксикарбонилциклогексанона в Примере 18A.

ПРИМЕР 143B

этил 2-(4-хлорфенил)циклопент-1-енкарбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 143A вместо соединения Примера 18A в Примере 18B.

ПРИМЕР 143C

(2-(4-хлорфенил)циклопент-1-енил)метанол

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 143B вместо соединения Примера 18B в Примере 18C.

ПРИМЕР 143D

2-(4-хлорфенил)циклопент-1-енкарбальдегид

К раствору оксалилхлорида (1,1 г) в дихлорметане (30 мл) при -78°C добавляли диметилсульфоксид (6,12 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут и затем добавляли раствор соединения Примера 143C (1,2 г) в дихлорметане (10 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов, затем добавляли триэтиламин (10 мл). Смесь перемешивали в течение ночи и температуре давали повыситься до комнатной температуры. Смесь разбавляли простым эфиром (300 мл) и промывали водой, насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Выпаривание растворителя и очистка на колонке (5% этилацетата в гексане) давали продукт.

ПРИМЕР 143E

этил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклопент-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 143D вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 68B вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1A.

ПРИМЕР 143F

2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклопент-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

К раствору соединения Примера 143E (254 мг) в тетрагидрофуране (4 мл), метаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавляли LiOH·H₂O (126 мг). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь затем нейтрализовали при помощи 5% HCl и разбавляли этилацетатом (200 мл). После промывки насыщенным соевым раствором смесь сушили над Na₂SO₄.

Выпаривание растворителя давало продукт.

ПРИМЕР 143G

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)циклопент-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3-пирролидин-1-илпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 143F вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 68F вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ м.д. 11,41 (м, 1H), 10,19 (м, 1H), 8,58 (м, 2H), 7,26 (м, 14H), 6,33 (м, 2H), 3,80 (м, 4H), 3,13 (м, 12H), 2,69 (м, 5H), 1,95 (м, 7H).

ПРИМЕР 144

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклопент-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-

(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил) бензамид

ПРИМЕР 144A

метил 4,4-диметил-2-оксоциклопентанкарбоксилат

5 Это соединение получали в соответствии с WO 2006/035061 (стр. 53).

ПРИМЕР 144B

метил 4,4-диметил-2-(трифторметилсульфонилокси)циклопент-1-енкарбоксилат

10 Указанное в заголовке соединение получали, используя этил 2-оксоциклопентанкарбоксилат вместо 5,5-диметил-2-метоксикарбонилциклогексанона в Примере 18A.

ПРИМЕР 144C

этил 2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклопент-1-енкарбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 144B вместо соединения Примера 18A в Примере 18B.

15 ПРИМЕР 144D

(2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклопент-1-енил)метанол

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 144C вместо соединения Примера 18B в Примере 18C.

ПРИМЕР 144E

20 2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклопент-1-енкарбальдегид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 144D вместо соединения Примера 143C в Примере 143D.

ПРИМЕР 144F

25 этил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклопент-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 144E вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 68B вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1A.

ПРИМЕР 144G

30 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклопент-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 144F вместо соединения Примера 143E в Примере 143F.

ПРИМЕР 144H

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклопент-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил) бензамид

40 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 144G вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 21A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,59 (м, 1H), 11,25 (с, 1H), 9,53 (м, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,26 (м, 7H), 6,95 (м, 1H), 6,77 (дд, 1H), 6,41 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 2,87 (м, 10H), 2,28 (м, 12H), 1,11 (м, 6H).

ПРИМЕР 145

45 4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 145A

метил 6,6-диметил-4-оксотетрагидро-2H-пиран-3-карбоксилат

К суспензии промытого гексаном NaN (0,72 г, 60%) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли раствор 2,2-диметилдигидро-2H-пиран-4(3H)-она (2,0 г) в тетрагидрофуране (20 мл). Суспензию перемешивали в течение 30 минут. Добавляли по каплям
 5 диметилкарбонат (6,31 мл) через шприц. Смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь подкисляли при помощи 5% HCl и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл), и промывали водой, насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После упаривания неочищенный продукт загружали на колонку и элюировали при помощи 10% этилацетата в гексане с получением продукта.

ПРИМЕР 145B

метил 6,6-диметил-4-(трифторметилсульфонилокси)-5,6-дигидро-2H-пиран-3-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 145A вместо 5,5-диметил-2-метоксикарбонилциклогексанона в Примере 18A.

ПРИМЕР 145C

метил 4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 145B вместо соединения Примера 18A в Примере 18B.

ПРИМЕР 145D

(4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)метанол

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 145C вместо соединения Примера 18B в Примере 18C.

ПРИМЕР 145E

4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-карбальдегид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 145D вместо соединения Примера 143C в Примере 143D.

ПРИМЕР 145F

этил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 145E вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 68B вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1A.

ПРИМЕР 145G

2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 145F вместо соединения Примера 143E в Примере 143F.

ПРИМЕР 145H

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-(4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 145G вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 21A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,56 (м, 1H), 11,26 (с, 1H), 9,52 (м, 1H), 8,51 (м, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,41 (д, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,17 (м, 4H), 6,96 (м, 2H), 6,74 (д, 1H), 6,39 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,85 (м, 3H), 2,93 (м, 10H),

2,10 (м, 7H), 1,22 (с, 6H).

ПРИМЕР 146

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)циклоокт-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 142F вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 21A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,59 (с, 1H), 11,25 (с, 1H), 9,36 (м, 2H), 8,50 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,28 (м, 1H), 7,14 (м, 5H), 6,96 (т, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,38 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 2,91 (м, 14H), 2,27 (м, 6H), 1,49 (м, 11H).

ПРИМЕР 147

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 141F вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 21A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,60 (с, 1H), 11,26 (с, 1H), 9,32 (м, 2H), 8,51 (м, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,29 (т, 1H), 7,14 (м, 4H), 6,97 (т, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,40 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 2,94 (м, 17H), 2,27 (м, 4H), 1,80 (м, 4H), 1,55 (м, 5H).

ПРИМЕР 148

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)циклопент-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 143F вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 21A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,60 (с, 1H), 11,26 (с, 1H), 9,47 (м, 2H), 8,51 (м, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,20 (м, 6H), 6,96 (т, 1H), 6,77 (дд, 1H), 6,41 (м, 2H), 6,24 (с, 1H), 2,93 (м, 17H), 2,01 (м, 8H).

ПРИМЕР 149

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)циклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 149A

этил 2-(трифторметилсульфонилокси)циклогекс-1-енкарбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя этил 2-оксоциклогексанкарбоксилат вместо 5,5-диметил-2-метоксикарбонилциклогексанона в Примере 18A.

ПРИМЕР 149B

этил 2-(4-хлорфенил)циклогекс-1-енкарбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 149A вместо соединения Примера 18A в Примере 18B.

ПРИМЕР 149C

(2-(4-хлорфенил)циклогекс-1-енил)метанол

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 149B вместо соединения Примера 18B в Примере 18C.

ПРИМЕР 149D

2-(4-хлорфенил)циклогекс-1-енкарбальдегид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 149C вместо соединения Примера 143C в Примере 143D.

ПРИМЕР 149E

этил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 149D вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 68B вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1A.

ПРИМЕР 149F

2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 149E вместо соединения Примера 143E в Примере 143F.

ПРИМЕР 149G

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)циклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 149F вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 21A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,14 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,23 (м, 1H), 7,01 (м, 5H), 6,63 (дд, 1H), 6,34 (д, 1H), 6,22 (м, 2H), 3,74 (м, 1H), 3,03 (м, 7H), 2,67 (м, 5H), 2,07 (м, 11H), 1,67 (м, 7H).

ПРИМЕР 150

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 150A

метил 2-(1H-индол-5-илокси)-4-(пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26A вместо соединения Примера 1C и пиперазин вместо соединения Примера 1B в Примере 1D.

ПРИМЕР 150B

метил 2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 145E вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 150A вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1A.

ПРИМЕР 150C

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 150B вместо соединения Примера 143E в Примере 143F.

ПРИМЕР 150D

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 150C вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 21A вместо соединения Примера

1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,00 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,29 (м, 1H), 7,14 (д, 2H), 6,93 (д, 1H), 6,86 (д, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,55 (дд, 1H), 6,31 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 5,85 (м, 3H), 4,11 (с, 2H), 3,00 (м, 8H), 2,82 (с, 2H), 2,73 (м, 3H), 2,23 (м, 8H), 1,57 (м, 2H), 1,18 (с, 6H).

ПРИМЕР 151

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 151A

(Z)-метил 2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 141D вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 150A вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1A.

ПРИМЕР 151B

(Z)-2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 151A вместо соединения Примера 143E в Примере 143F.

ПРИМЕР 151C

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)циклогепт-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 151B вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 21A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,06 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,33 (м, 4H), 7,01 (м, 4H), 6,76 (дд, 1H), 6,58 (дд, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 5,75 (с, 1H), 3,69 (м, 1H), 2,96 (м, 6H), 2,71 (м, 2H), 2,36 (м, 8H), 2,21 (с, 5H), 1,98 (м, 2H), 1,63 (м, 8H).

ПРИМЕР 152

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Это соединение получали, используя соединение Примера 18G вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 21A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,43 (м, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,22 (м, 3H), 7,11 (м, 2H), 7,01 (т, 1H), 6,79 (м, 3H), 6,45 (д, 1H), 3,06 (м, 14H), 2,20 (м, 4H), 2,04 (с, 3H). 1,85 (м, 2H), 1,47 (м, 2H), 0,96 (с, 6H).

ПРИМЕР 153

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[2-(диметиламино)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 153A

4-(2-(диметиламино)этиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя N,N-диметилэтилендиамин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 153B

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[2-(диметиламино)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 153А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 1Е вместо соединения Примера 27G в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,75 (шир.с, 1Н), 9,78 (шир.с, 1Н), 9,44 (шир.с, 1Н), 8,66 (т, 1Н), 8,49 (д, 1Н), 7,83 (д, 1Н), 7,70 (м, 2Н), 7,51 (м, 4Н), 7,38 (д, 2Н), 7,33 (м, 1Н), 7,24 (д, 2Н), 7,18 (д, 1Н), 7,02 (дд, 1Н), 6,81 (д, 2Н), 6,76 (д, 1Н), 6,44 (с, 1Н), 4,30 (м, 1Н), 3,83 (м, 4Н), 3,31 (м, 6Н), 3,15 (м, 2Н), 3,04 (м, 2Н), 2,85 (с, 6Н).

ПРИМЕР 154

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 154А

4-(3-(диметиламино)пропиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя N,N-диметил-1,3-пропандиамин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 154В

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 154А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 1Е вместо соединения Примера 27G в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,68 (шир.с, 1Н), 9,38 (шир.с, 1Н), 8,66 (т, 1Н), 8,49 (д, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,68 (м, 2Н), 7,51 (м, 4Н), 7,38 (д, 1Н), 7,33 (м, 2Н), 7,24 (д, 2Н), 7,16 (д, 1Н), 7,02 (дд, 1Н), 6,81 (д, 2Н), 6,76 (д, 1Н), 6,43 (с, 1Н), 4,25 (м, 1Н), 3,50 (м, 4Н), 3,30 (м, 4Н), 3,12 (м, 6Н), 2,78 (с, 6Н), 1,95 (м, 2Н).

ПРИМЕР 155

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[3-морфолин-4-илпропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 7А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 1Е вместо соединения Примера 27G в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,70 (шир.с, 1Н), 9,72 (шир.с, 1Н), 8,68 (т, 1Н), 8,49 (д, 1Н), 7,81 (д, 1Н), 7,70 (м, 2Н), 7,51 (м, 4Н), 7,37 (д, 2Н), 7,33 (м, 1Н), 7,24 (д, 2Н), 7,15 (д, 1Н), 7,03 (дд, 1Н), 6,81 (д, 2Н), 6,76 (д, 1Н), 6,44 (с, 1Н), 4,24 (м, 1Н), 3,97 (м, 2Н), 3,63 (м, 4Н), 3,28 (м, 4Н), 3,18 (м, 4Н), 3,06 (м, 4Н), 2,88 (м, 4Н), 1,99 (м, 2Н).

ПРИМЕР 156

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[4-(диметиламино)бутил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 156А

4-(4-(диметиламино)бутиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя N,N-диметил-1,4-бутандиамин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 156В

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[4-(диметиламино)бутил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 156А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 1Е вместо соединения Примера 27G в Примере 27Н.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,70 (шир.с, 1H), 9,34 (шир.с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,51 (м, 4H), 7,39 (д, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,24 (д, 2H), 7,12 (д, 1H), 7,01 (дд, 1H), 6,80 (д, 2H), 6,75 (д, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,28 (м, 1H), 3,83 (м, 4H), 3,45 (м, 10H), 3,10 (м, 4H), 2,85 (с, 6H), 1,66 (м, 4H).

ПРИМЕР 157

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(3-нитро-4-{[1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 157A

трет-бутил 4-(2-нитро-4-сульфамойлфениламино)пиперидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-Вос-4-аминопиперидин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 157B

3-нитро-4-(пиперидин-4-иламино)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 157A вместо соединения Примера 1A в Примере 1B.

ПРИМЕР 157C

3-нитро-4-(1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-иламино)бензолсульфонамид

Смесь соединения Примера 157B (84 мг), бензолсульфонилхлорида (46 мг) и триэтиламина (101 мг) в CH₂Cl₂ (2 мл) перемешивали в течение 1 часа. Продукт

хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 25% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 157D

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(3-нитро-4-{[1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 157C вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 1E вместо соединения Примера 27G в Примере 27H.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,68 (шир.с, 1H), 9,65 (шир.с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,70 (м, 4H), 7,51 (м, 5H), 7,37 (м, 3H), 7,19 (м, 3H), 6,94 (дд, 1H), 6,75 (м, 3H), 6,44 (с, 1H), 4,28 (м, 1H), 3,73 (м, 4H), 3,50 (м, 4H), 3,17 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,86 (м, 2H), 1,99 (м, 2H), 1,74 (м, 2H).

ПРИМЕР 158

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(3-нитро-4-{[1-(хинолин-8-илсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 158A

3-нитро-4-(1-(хинолин-8-илсульфонил)пиперидин-4-иламино)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя хинолин-8-сульфонилхлорид вместо бензолсульфонилхлорида в Примере 157C.

ПРИМЕР 158B

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(3-нитро-4-{[1-(хинолин-8-илсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 158A вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 1E вместо соединения Примера 27G в Примере 27H.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,66 (шир.с, 1H), 9,10 (дд, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,41 (м, 2H), 8,32 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,78 (дд, 2H), 7,72 (д, 2H), 7,48 (м, 4H), 7,39 (дд, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,17 (м, 3H), 6,95 (дд, 1H), 6,76 (м, 3H), 6,42 (с, 1H), 4,35 (м, 1H), 3,90 (д,

2H), 3,77 (м, 2H), 3,34 (м, 6H), 2,99 (м, 4H), 1,97 (м, 2H), 1,65 (м, 2H).

ПРИМЕР 159

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-фенокси-N-({4-[[1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил} сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 159A

(2-фторфенил)(трифторметил)сульфан

Метилвиологен гидрохлорид (1,17 г) в N,N-диметилформамиде (80 мл) при 25°C насыщали трифторметилйодидом, обрабатывали при помощи 2-фторбензолтиола (9,7 мл) и триэтиламина (20 мл), перемешивали в течение 24 часов, разбавляли водой (240 мл) и экстрагировали простым диэтиловым эфиром. Экстракт промывали раствором 1M NaOH, насыщенным раствором хлорида аммония и насыщенным соевым раствором и концентрировали.

ПРИМЕР 159B

1-фтор-2-(трифторметилсульфонил)бензол

Соединение Примера 159A (17,346 г) в смеси 1:1:2 тетрахлорид углерода:ацетонитрил: вода (800 мл) при 25°C обрабатывали перйодатом натрия (56,8 г) и гидратом хлорида рутения(III) (183 мг), перемешивали в течение 18 часов, разбавляли дихлорметаном (100 мл) и фильтровали через диатомовую землю (Celite®). Фильтрат промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором и сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Концентрат фильтровали через силикагель.

ПРИМЕР 159C

4-фтор-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид

Соединение Примера 159B (37,3 г) в хлорсульфоновой кислоте (32,8 мл) при 120°C перемешивали в течение 18 часов, охлаждали до 25°C и выливали на колотый лед при помощи пипетки. Смесь экстрагировали этилацетатом, и экстракт промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Осуществляли поглощение неочищенного продукта в изопропанол (706 мл) при -78°C, обрабатывали гидроксидом аммония (98 мл) в течение 1 часа, перемешивали в течение 1 часа, гасили при помощи 6M HCl (353 мл), нагревали до 25°C и концентрировали. Концентрат смешивали с водой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Концентрат перекристаллизовывали из смеси этилацетат/гексан.

ПРИМЕР 159D

трет-бутил 4-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфонил)фениламино)пиперидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-Вос-4-аминопиперидин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина и соединение Примера 159C вместо 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 1F.

ПРИМЕР 159E

4-(пиперидин-4-иламино)-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 159D вместо соединения Примера 1A в Примере 1B.

ПРИМЕР 159F

4-(1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-иламино)-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 159Е вместо соединения Примера 157В в Примере 157С.

ПРИМЕР 159G

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-фенокси-N-({4-{[1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 159F вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 1Е вместо соединения Примера 27G в Примере 27Н.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,72 (шир.с, 1H), 9,70 (шир.с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,67-7,82 (м, 7H), 7,52 (д, 2H), 7,47 (д, 2H), 7,36 (м, 3H), 7,24 (дд, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,78 (д, 2H), 6,72 (м, 2H), 6,44 (д, 1H), 4,27 (м, 1H), 3,73 (м, 4H), 3,46 (м, 4H), 3,17 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,87 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 1,64 (м, 2H).

ПРИМЕР 160

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-фенокси-N-({4-{[1-(хинолин-8-илсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 160А

4-(1-(хинолин-8-илсульфонил)пиперидин-4-иламино)-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 159Е вместо соединения Примера 157В и хинолин-8-сульфонилхлорид вместо бензолсульфонилхлорида в Примере 157С.

ПРИМЕР 160В

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-фенокси-N-({4-{[1-(хинолин-8-илсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 160А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 1Е вместо соединения Примера 27G в Примере 27Н.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,74 (шир.с, 1H), 9,50 (шир.с, 1H), 9,08 (дд, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,82 (дд, 2H), 7,70 (м, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,40 (дд, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,08 (м, 2H), 6,99 (дд, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,73 (м, 2H), 6,42 (с, 1H), 4,35 (м, 1H), 3,75 (м, 4H), 3,34 (м, 6H), 3,05 (м, 4H), 1,93 (м, 2H), 1,55 (м, 2H).

ПРИМЕР 161

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[(1S)-3-(диметиламино)-1-тиен-2-илпропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-феноксибензамид

ПРИМЕР 161А

(S)-3-(бензилоксикарбониламино)-3-(тиофен-2-ил)пропановая кислота

(S)-3-амино-3-(тиофен-2-ил)пропановую кислоту (0,894 г) и

бензилоксикарбонилхлорид (0,980 г) перемешивали в 2М NaOH (8 мл) и диоксане (26 мл) при 0°C в течение 24 часов. Реакционную смесь подкисляли концентрированным водным раствором HCl, экстрагировали два раза этилацетатом, и экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 50% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 161В

(S)-бензил 3-(диметиламино)-3-оксо-1-(тиофен-2-ил)пропилкарбамат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 161A вместо соединения Примера 1E и диметиламин вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 161C

(S)-N¹,N¹-диметил-3-(тиофен-2-ил)пропан-1,3-диамин

Раствор соединения Примера 161B (400 мг) и борана в тетрагидрофуране (1M, 2,5 мл) в тетрагидрофуране (6 мл) перемешивали в течение 24 часов. Реакцию гасили метанолом, осуществляли поглощение смеси в pH 7 буферный раствор и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали. Осуществляли поглощение неочищенного продукта в раствор HBr в уксусной кислоте (1,1 мл) и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в CH₂Cl₂ (50 мл) и промывали раствором 1M NaOH. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали.

ПРИМЕР 161D

(S)-4-(3-(диметиламино)-1-(тиофен-2-ил)пропиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 161C вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 161E

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[(1S)-3-(диметиламино)-1-тиен-2-илпропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 161D вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 1E вместо соединения Примера 27G в Примере 27H.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆/D₂O) δ 11,72 (шир.с, 1H), 9,51 (шир.с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,51 (м, 4H), 7,38 (д, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,16 (м, 3H), 7,06 (д, 1H), 6,92 (м, 1H), 6,75 (д, 3H), 6,44 (д, 1H), 5,31 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 3,54 (м, 8H), 3,20 (м, 2H), 3,07 (м, 2H), 2,80 (с, 6H), 2,35 (м, 2H).

ПРИМЕР 162

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тиен-2-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 162A

3-нитро-4-(тиофен-2-илметиламино)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 2-тиофенметиламин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 162B

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тиен-2-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 162B вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 1E вместо соединения Примера 27G в Примере 27H.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆/D₂O) δ 11,67 (шир.с, 1H), 9,55 (шир.с, 1H), 9,11 (т, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,51 (м, 4H), 7,38 (д, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,15 (м, 4H), 7,02 (д, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,74 (д, 3H), 6,44 (д, 1H), 4,87 (м, 2H), 4,37 (м, 1H), 3,34 (м, 8H), 3,03 (м, 2H).

ПРИМЕР 163

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-фенокси-N-({4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид
ПРИМЕР 163А

4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)-3-(трифторметилсульфонил)
 5 бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 159С вместо 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 1F.

ПРИМЕР 163В

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-фенокси-N-({4-[(тетрагидро-
 10 2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 163А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 1Е вместо соединения Примера 27G в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,71 (шир.с, 1Н), 8,10 (д, 1Н), 7,86 (д,
 15 1Н), 7,10 (м, 1Н), 7,50 (м, 4Н), 7,37 (м, 2Н), 7,27 (м, 3Н), 7,08 (м, 1Н), 7,03 (дд, 1Н), 6,95 (д, 1Н), 6,82 (д, 1Н), 6,76 (д, 1Н), 6,43 (с, 1Н), 4,35 (м, 1Н), 3,84 (дд, 2Н), 3,35 (м, 8Н), 3,22 (м, 2Н), 3,03 (м, 2Н), 2,86 (м, 2Н), 1,86 (м, 1Н), 1,55 (м, 2Н), 1,26 (м, 2Н).

ПРИМЕР 164

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(3-нитро-4-{[2-(1Н-1,2,3-
 20 триазол-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]-2-феноксибензамид

ПРИМЕР 164А

4-(2-гидроксиэтиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 2-аминоэтанол вместо
 25 (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 164В

4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Соединение Примера 164А (131 мг), трет-бутилдиметилсилилхлорид (75 мг) и
 имидазол (68 мг) перемешивали в CH₂Cl₂ (17 мл) в течение 24 часов. Реакционную смесь
 30 хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 10% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 164С

N-(4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этиламино)-3-нитрофенилсульфонил)-4-(4-(
 (4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксибензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 164В
 35 вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 164D

2-(4-(N-(4-(4-((4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-феноксибензоил)
 сульфоамино)-2-нитрофениламино)этил 4-метилбензолсульфонат

Соединение Примера 164С (150 мг) и концентрированный водный раствор HCl (0,020
 40 мл) перемешивали в тетрагидрофуране (1 мл) и метаноле (1 мл) в течение 1 часа. Смесь
 фильтровали через короткую колонку с силикагелем. Осуществляли поглощение
 продукта в CH₂Cl₂ (1 мл) и добавляли триэтиламин (0,074 мл) и п-толуолсульфоновый
 ангидрид (58 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов. Реакционную
 45 смесь хроматографировали на силикагеле с использованием смеси 10% этилацетата/
 гексан.

ПРИМЕР 164Е

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(3-нитро-4-{[2-(1Н-1,2,3-
 триазол-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]-2-феноксибензамид

Соединение Примера 164D (30 мг), 1,2,3-триазол (7 мг) и карбонат цезия (55 мг) перемешивали в N,N-диметилформамиде (0,2 мл) в течение 24 часов. Реакцию гасили при помощи хлорида аммония и экстрагировали два раза этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Продукт

5 очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки C18, 250×50 мм, 10 микрон, и элюировали с использованием градиента 20-100% CH_3CN vs. 0,1% трифторуксусной кислоты в воде, с получением продукта в виде трифторацетатной соли.

^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,75 (шир.с, 1H), 9,62 (шир.с, 1H), 8,66 (дд, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,72 (м, 3H), 7,51 (м, 5H), 7,36 (м, 3H), 7,19 (дд, 2H), 7,06 (м, 1H), 6,93 (дд, 1H), 6,75 (д, 2H), 6,45 (с, 1H), 4,70 (т, 2H), 3,93 (дт, 2H), 3,61 (м, 4H), 3,22 (м, 2H), 3,01 (м, 2H), 2,84 (м, 2H).

ПРИМЕР 165

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(3-нитро-4-{[2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

15

Указанное в заголовке соединение получали путем такой же реакции, как описано в Примере 164E.

^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,75 (шир.с, 1H), 9,70 (шир.с, 1H), 8,67 (дд, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,68 (д, 2H), 7,51 (м, 5H), 7,37 (м, 3H), 7,18 (дд, 2H), 6,97 (м, 1H), 6,92 (дд, 1H), 6,75 (д, 2H), 6,46 (с, 1H), 4,76 (т, 2H), 3,93 (дт, 2H), 3,67 (м, 4H), 3,22 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,84 (м, 2H).

20

ПРИМЕР 166

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(2-нафтилокси)бензамид

25

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 35B вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 154A вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,83 (шир.с, 1H), 9,46 (шир.с, 1H), 8,53 (т, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,81 (д, 2H), 7,71 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,51 (м, 5H), 7,37 (м, 4H), 7,17 (д, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,82 (д, 2H), 6,57 (д, 1H), 4,27 (м, 1H), 3,62 (м, 6H), 3,39 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 2,80-3,25 (м, 6H), 2,79 (с, 6H), 1,91 (м, 2H).

30

ПРИМЕР 167

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(3-нитро-4-{[2-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

35

Указанное в заголовке соединение получали, используя пиридин-2-ол вместо 1,2,3-триазола в Примере 164E.

^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,70 (шир.с, 1H), 9,65 (шир.с, 1H), 8,75 (т, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,72 (д, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,51 (м, 5H), 7,37 (м, 3H), 7,20 (м, 3H), 6,95 (т, 1H), 6,77 (д, 3H), 6,46 (с, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,21 (т, 1H), 4,31 (м, 1H), 4,17 (т, 2H), 3,74 (дт, 2H), 3,60 (м, 6H), 3,20 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,87 (м, 2H).

40

ПРИМЕР 168

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-[(3-нитро-4-{[2-(пиридин-2-илокси)этил]амино}фенил)сульфонил]-2-феноксibenзамид

45

Указанное в заголовке соединение получали, используя пиридин-2-ол вместо 1,2,3-триазола в Примере 164E.

^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,71 (шир.с, 1H), 9,65 (шир.с, 1H), 8,84

(т, 1Н), 8,44 (д, 1Н), 8,19 (д, 1Н), 7,74 (м, 3Н), 7,51 (м, 5Н), 7,37 (м, 3Н), 7,20 (м, 3Н), 7,00 (дд, 1Н), 6,92 (т, 1Н), 6,83 (д, 1Н), 6,76 (м, 2Н), 6,45 (д, 1Н), 4,56 (т, 2Н), 4,31 (м, 1Н), 3,81 (дт, 2Н), 3,71 (м, 6Н), 3,23 (м, 2Н), 3,04 (м, 2Н), 2,89 (м, 2Н).

ПРИМЕР 169

5 4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(2-пиридин-4-илэтил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 169А

3-нитро-4-(2-(пиридин-4-ил)этиламино)бензолсульфонамид

10 Указанное в заголовке соединение получали, используя 2-(пиридин-4-ил)этанамина вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1Е.

ПРИМЕР 169В

4-{4-[(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(2-пиридин-4-илэтил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

15 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 169А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 1Е вместо соединения Примера 27G в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,71 (шир.с, 1Н), 9,70 (шир.с, 1Н), 8,69 (д, 1Н), 8,61 (т, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,72 (д, 3Н), 7,51 (м, 5Н), 7,37 (д, 2Н), 7,32 (д, 1Н), 7,21 (м, 3Н), 6,95 (т, 1Н), 6,78 (д, 2Н), 6,75 (д, 1Н), 6,44 (д, 1Н), 4,23 (м, 1Н), 3,76 (дт, 2Н), 3,63 (м, 4Н), 3,13 (т, 2Н), 2,76-3,24 (м, 6Н).

ПРИМЕР 170

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 170А

4-(3-(диметиламино)пропиламино)-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид

30 Указанное в заголовке соединение получали, используя N,N-диметил-1,3-пропандиамина вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина и соединение Примера 159С вместо 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 1F.

ПРИМЕР 170В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

35 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 170А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 26С вместо соединения Примера 27G в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,42 (шир.с, 1Н), 11,17 (с, 1Н), 9,37 (шир.с, 1Н), 8,22 (д, 1Н), 7,98 (д, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,35-7,45 (м, 4Н), 7,19 (д, 1Н), 7,08 (м, 3Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,40 (д, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 3,55 (м, 8Н), 3,04 (м, 4Н), 2,77 (с, 6Н), 2,72 (м, 2Н), 2,17 (м, 2Н), 2,00 (м, 2Н), 1,88 (м, 2Н), 1,44 (м, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 171

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-3-(трифторметил)фенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

45 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 92В вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,19 (шир.с, 1H), 9,33 (шир.с, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,35-7,45 (м, 4H), 7,20 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,88 (дд, 2H), 6,67 (дд, 1H), 6,58 (м, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 3,57 (м, 6H), 3,33 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 3,04 (м, 2H), 2,77 (с, 6H), 2,74 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,44 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 172

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(3-циано-4-{[3-(диметиламино)пропил]амино}фенил)сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 90В вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,19 (шир.с, 1H), 9,38 (шир.с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,35-7,45 (м, 4H), 7,20 (с, 1H), 7,16 (т, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,86 (дд, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 3,57 (м, 6H), 3,31 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 3,04 (м, 2H), 2,77 (с, 6H), 2,74 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,44 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 173

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 173А

трет-бутил 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-илкарбамат

Смесь трет-бутил пиперидин-4-илкарбамата (45 г) и дигидро-2H-пиран-4(3H)-она (24,74 г) в дихлорметане (1000 мл) обрабатывали триацетоксиборогидридом натрия (61,9 г), перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, промывали раствором 1М гидроксида натрия и сушили при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси 10-20% метанола/дихлорметан.

ПРИМЕР 173В

1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-амин

Раствор соединения Примера 173А (52,57 г) в дихлорметане (900 мл) обрабатывали 4М раствором HCl (462 мл), интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и концентрировали.

ПРИМЕР 173С

3-нитро-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-иламино)бензолсульфонамид

Смесь соединения Примера 173В (22,12 г), воды (43 мл) и триэтиламина (43,6 мл) в 1,4-диоксане (300 мл) перемешивали при комнатной температуре вплоть до полного растворения соединения Примера 173В. Раствор затем обрабатывали 4-хлор-3-нитробензолсульфонамидом, нагревали при 90°C в течение 16 часов, охлаждали и концентрировали. Добавляли 10% раствор метанола в дихлорметане и раствор интенсивно перемешивали при комнатной температуре до получения высокодисперсной суспензии и смесь фильтровали.

ПРИМЕР 173D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил)бензамид

Смесь соединения Примера 26С (3,95 г), соединения Примера 173С (2,66 г), гидрохлорида 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]-карбодиимида (2,66 г) и 4-диметиламинопиридина (0,846 г) в дихлорметане (70 мл) и ацетонитриле (20 мл) перемешивали при 35°C в течение 24 часов, охлаждали и хроматографировали на силикагеле с использованием 0-10% метанола в этилацетате, затем 10% метанола в 1:1 этилацетате/дихлорметане. Объединенные фракции концентрировали, растворяли в смеси 5% метанола/этилацетат (1,5 л), и раствор промывали насыщенным раствором NaH_2PO_4 и насыщенным соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали до объема 300 мл, охлаждали и фильтровали. Оставшийся раствор концентрировали до некоторой степени и фильтровали снова для выделения дополнительного количества продукта.

^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,17 (шир.с, 1H), 10,70 (шир.с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,20 (шир.д, 1H), 7,88 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,16 (м, 2H), 7,03 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,97 (м, 4H), 3,44 (м, 4H), 3,04 (м, 6H), 2,75 (м, 2H), 2,14 (м, 8H), 1,95 (м, 6H), 1,66 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 174

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-(4-{(4-метилпиперазин-1-ил)амино}-3-нитрофенил)сульфонил бензамид

ПРИМЕР 174А

4-(4-метилпиперазин-1-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Смесь 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида (1 г), дигидрохлорида 4-метилпиперазин-1-амина (1 г) и $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ -тетраметилэтан-1,2-диамина (3 мл) в диоксане (10 мл) подвергали кипячению с обратным холодильником в течение 12 часов, охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали. Фильтрат вводили в колонку с силикагелем (Analogix, SF65-200 г) и очищали, используя в качестве элюента 1-5% метанола/дихлорметан.

ПРИМЕР 174В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-(4-{(4-метилпиперазин-1-ил)амино}-3-нитрофенил)сульфонил бензамид

Смесь соединения Примера 26С (0,108 г), соединения Примера 174А (64 мг), гидрохлорида 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]-карбодиимида (0,08 г) и 4-диметиламинопиридина (0,08 г) в дихлорметане (3 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и концентрировали. Концентрат добавляли в колонку для препаративной ВЭЖХ и элюировали с использованием смеси 20-100% ацетонитрила/вода с 0,1% трифторуксусной кислоты. Раствор соли трифторуксусной кислоты нейтрализовали при помощи NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном. Этот раствор промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали.

^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,14 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,36 (м, 4H), 7,12 (с, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,83 (м, 1H), 6,62 (м, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,13 (м, 1H), 5,76 (с, 2H), 2,85 (м, 12H), 2,35 (м, 4H), 2,14 (м, 6H), 1,94 (м, 2H), 1,38 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 175

4-{4-[1-(4'-хлор-1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-4-илокси)-N-(

{3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 175А

1-(4'-хлорбифенил-2-ил)этанон

Смесь 1-(2-бромфенил)этанона (3,1 г, 15,57 ммоль), , 4-хлорфенилбороновой кислоты
 5 (2,92 г), $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ дихлорид (бис(трифенилфосфин)палладия(II) (1,202 г) и Na_2CO_3
 (3,30 г) в диметоксиэтане-этанол-воде (7:2:3, 50 мл) нагревали при 100°C в течение 3
 часов и концентрировали. Концентрат суспендировали в дихлорметане (30 мл), и
 нерастворимое вещество удаляли фильтрованием. Фильтрат загружали на колонку с
 10 силикагелем, элюировали при помощи 0%-50% дихлорметана в гексане с получением
 указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 175В

трет-бутил 4-(1-(4'-хлорбифенил-2-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат

Соединение Примера 175А (1,9 г) растворяли в дихлорметане (3 мл) и добавляли
 хлорид титана(IV) (9,06 мл, 9,06 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли трет-
 15 бутил пиперазин-1-карбоксилат (3,07 г). Полученную смесь перемешивали при
 температуре окружающей среды в течение 3 часов и добавляли NaCNBH_3 (0,828 г) в
 метаноле (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение
 ночи и нейтрализовали водным раствором NaOH и затем концентрировали. К
 20 концентрату добавляли этилацетат, и нерастворимое вещество отфильтровывали.
 Органический слой промывали водой и концентрировали. Концентрат растворяли в
 смеси метанол-трифторуксусная кислота-диметилсульфоксид, загружали на колонку
 С18 с обращенной фазой и элюировали при помощи 0-80% ацетонитрила в содержащей
 0,1% трифторуксусной кислоты воде в течение 70 минут.

ПРИМЕР 175С

1-(1-(4'-хлорбифенил-2-ил)этил)пиперазин
 К раствору соединения Примера 175В (650 мг) в дихлорметане (6 мл) добавляли
 трифторуксусную кислоту (6 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C
 в течение 50 минут и концентрировали. Концентрат растворяли в дихлорметане,
 30 промывали водным раствором NaHCO_3 , и органический слой сушили над Na_2SO_4 и
 концентрировали.

ПРИМЕР 175D

этил 2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-(1-(4'-хлорбифенил-2-ил)этил)пиперазин-1-ил)бензоат
 Соединение Примера 175С (193 мг) и этил 2-(1Н-индол-4-илокси)-4-фторбензоат (211
 35 мг) в диметилсульфоксиде (15 мл) обрабатывали гидрофосфатом калия (168 мг) при
 135°C в течение ночи и охлаждали. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и
 промывали водой. Органический слой концентрировали. Концентрат растворяли в
 дихлорметане, загружали на колонку с силикагелем, элюировали при помощи 0%-10%
 10 М аммиака в метаноле, раствор в дихлорметане.

ПРИМЕР 175Е

2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-(1-(4'-хлорбифенил-2-ил)этил)пиперазин-1-ил)бензойная
 кислота

Соединение Примера 175D (200 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) и метаноле (10 мл)
 обрабатывали при помощи 10% NaOH (3 мл) при 50°C в течение ночи и нейтрализовали
 45 при помощи HCl . Смесь концентрировали и осуществляли поглощение концентрата в
 воду, и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и
 концентрировали.

ПРИМЕР 175F

4-(4-(1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-(1*H*-индол-4-илокси)-*N*-((3-нитро-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)амино)фенил)сульфонил)бензамид

К смеси соединения Примера 175Е (66 мг), 3-нитро-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил) метиламино)бензолсульфонамида (75 мг) и 4-диметиламинопиридина (58,4 мг) в дихлорметане (5 мл) добавляли гидрохлорид 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил] карбодиимида (45,8 мг). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и концентрировали. Концентрат очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ (10-70% ацетонитрила в содержащей 0,1% трифторуксусной кислоты воде/70 минут). Желаемые фракции концентрировали до удаления ацетонитрила и концентрат разбавляли дихлорметаном и нейтрализовали водным раствором NaHCO_3 . Дихлорметановый слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ м.д. 11,31 (1H, с), 11,25 (1H, с), 8,62 (1H, т), 8,50 (1H, д), 7,68 (1H, дд), 7,53 (2H, д), 7,46 (2H, д), 7,37 (1H, т), 7,24-7,31 (4H, м), 7,17 (1H, д), 7,12 (1H, дд), 7,07 (1H, д), 6,96 (1H, т), 6,69 (1H, дд), 6,42 (1H, д), 6,26 (2H, с), 3,85 (2H, дд), 3,21-3,33 (5H, м), 3,01 (4H, с), 2,29-2,39 (2H, м), 2,15-2,22 (2H, м), 1,83-1,94 (1H, м), 1,57-1,68 (2H, м), 1,22-1,31 (2H, м), 1,17 (3H, д).

ПРИМЕР 176

N-[4-{[(4-аминотетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1*H*-индол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 176А

4-((4-аминотетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид Смесь 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида, 4-(аминометил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-амина в форме соли бис-хлористоводородной кислоты и триэтиламина в диоксане (10 мл) нагревали при 110°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), и твердое вещество фильтровали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 176В

N-((4-(((4-аминотетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(4-(((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1*H*-индол-4-илокси)бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 176А (4-аминотетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид) вместо соединения Примера 1G в Примере 1Н.

^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,15 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,45 (д, $J=2,14$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=9,0, 1,98$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=8,85$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=8,24$ Гц, 2H), 7,22 (т, $J=2,59$ Гц, 1H), 7,11-7,12 (м, 2H), 7,04 (д, $J=8,54$ Гц, 2H), 6,93 (т, $J=7,78$ Гц, 1H), 6,62 (дд, $J=9,0, 1,98$ Гц, 1H), 6,34 (д, $J=7,63$ Гц, 1H), 6,20-6,23 (м, 2H), 3,55-3,70 (м, 6H), 2,96 (м, 3H), 2,71 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,70-1,74 (м, 2H), 1,55-1,59 (м, 2H), 1,37-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 177

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1*H*-индол-5-илокси)-*N*-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Смесь соединения Примера 26С (2,85 г, 10 ммоль), соединения Примера 1F (1,577 г, 5 ммоль), гидрохлорида 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида (1,917 г, 10

ммоль), 4-(диметиламино)пиридина (1,222 г, 10 ммоль) и триэтиламина (2,8 мл, 20 ммоль) обрабатывали при помощи CH_2Cl_2 (20 мл) и N,N-диметилформамида (2 мл).

Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли, и остаток распределяли между водой и этилацетатом. Органические слои промывали 1% раствором HCl два раза, затем насыщенным раствором NaHCO_3 , насыщенным соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке C18 с использованием градиента 40-60% ацетонитрила/0,1% TFA в воде с получением указанного в заголовке соединения в виде трифторацетатной соли. TFA соль растворяли в дихлорметане (6 мл) и промывали 50% водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,18 (с, 2H), 8,59-8,64 (м, 2H), 7,80 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,39-7,42 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,8 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,24-3,32 (м, 4H), 3,03 (с, 3H), 2,73 (с, 2H), 2,12-2,17 (м, 5H), 1,68-1,94 (м, 3H), 1,61 (д, 2H), 1,37 (т, 2H), 1,24-1,27 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 178

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 178А

транс-4-(4-морфолиноциклогексиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Этот Пример получали, используя 4-амино-N-морфолинилпиперидин вместо 1-(тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 178В

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как в Примере 177, заменяя соединение Примера 1F соединением Примера 178А.

^1H ЯМР (500 МГц, пиридин- d_5) δ 12,29 (с, 1H), 9,29 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,32 (дд, $J=9,3$, 2,3 Гц, 1H), 8,18 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,52-7,57 (м, 2H), 7,39-7,47 (м, 3H), 7,10 (дд, $J=8,7$, 2,3 Гц, 1H), 7,05-7,08 (м, 2H), 6,90 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 6,74 (дд, $J=9,0$, 2,3 Гц, 1H), 6,59-6,63 (м, 1H), 6,55 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,72-3,78 (м, 4H), 3,33-3,43 (м, 1H), 2,99-3,09 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,46-2,54 (м, 4H), 2,16-2,29 (м, 3H), 2,09-2,14 (м, 4H), 2,05 (д, $J=11,9$ Гц, 2H), 1,97 (д, $J=1,8$ Гц, 2H), 1,87 (д, $J=11,6$ Гц, 2H), 1,19-1,42 (м, 6H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 179

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 179А

4-(2-метоксиэтиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Этот Пример получали, используя 2-метоксиэтиламин вместо 1-(тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 179В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как в Примере 177, заменяя соединение Примера 1F соединением Примера 179А.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,20 (шир.с, 1H), 11,15 (с, 1H), 8,59 (м, 2H), 7,81 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,36 (м, 4H), 7,08 (м, 4H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,14 (м, 1H), 3,58 (м, 4H), 3,30 (с, 3H), 3,03 (м, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,15 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 180

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(3S)-тетрагидро-2H-пиран-3-илметил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 180А

(R)-3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метиламино)бензолсульфонамид и (S)-3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метиламино)бензолсульфонамид

Этот Пример получали, используя (тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метанамина вместо 1-(тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 180В

(S)-3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метиламино)бензолсульфонамид

Рацемическую смесь соединения Примера 180А разделяли при помощи хиральной SFC на колонке AD (21 мм в.д.×250 мм в длину) с использованием градиента 10-30% 0,1% диэтиламина/метанол в СО₂ в течение 15 минут (температура печи: 40°C; скорость потока: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 180С

(R)-3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метиламино)бензолсульфонамид

Рацемическую смесь соединения Примера 180А разделяли при помощи хиральной SFC на колонке AD (21 мм в.д.×250 мм в длину) с использованием градиента 10-30% 0,1% диэтиламина/метанол в СО₂ в течение 15 минут (температура печи: 40°C; скорость потока: 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 180D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(3S)-тетрагидро-2H-пиран-3-илметил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как в Примере 177, заменяя соединение Примера 1F соединением Примера 180В.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,17 (с, 2H), 8,53-8,65 (м, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,44 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,02-7,09 (м, 3H), 6,82-6,92 (м, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,68-3,82 (м, 2H), 3,22-3,32 (м, 2H), 3,13-3,22 (м, 1H), 3,03 (с, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,09-2,23 (м, 6H), 1,78-1,98 (м, 4H), 1,56-1,66 (м, 1H), 1,43-1,51 (м, 1H), 1,37 (т, 2H), 1,22-1,33 (м, 1H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 181

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(3R)-тетрагидро-2H-пиран-3-илметил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как в Примере 177, заменяя соединение Примера 1F соединением Примера 180С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,17 (с, 2H), 8,53-8,65 (м, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,44 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,02-7,09 (м, 3H), 6,82-6,92 (м, 1H), 6,65

(д, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,68-3,82 (м, 2H), 3,22-3,32 (м, 2H), 3,13-3,22 (м, 1H), 3,03 (с, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,09-2,23 (м, 6H), 1,78-1,98 (м, 4H), 1,56-1,66 (м, 1H), 1,43-1,51 (м, 1H), 1,37 (т, 2H), 1,22-1,33 (м, 1H), 0,92 (с, 6H)

ПРИМЕР 182

5 4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как в Примере 177, заменяя соединение Примера 26С соединением Примера 150С.

10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,20 (шир.с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,59 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,36 (м, 3H), 7,13 (м, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,85 (м, 3H), 3,50 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 3,24 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 2,82 (м, 2H), 2,16 (м, 2H), 1,61 (м, 3H), 1,25 (м, 4H), 1,17 (с, 6H).

ПРИМЕР 183

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 183А

20 4-((4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид
Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-(аминометил)-1-метилпиперидин-4-ол вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 183В

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 183А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

30 ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,04 (с, 1H), 8,46-8,48 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,32-7,34 (м, 5H), 6,97-7,05 (м, 5H), 6,74-6,76 (м, 1H), 6,55-6,57 (м, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 5,10 (с, 1H), 3,14-3,17 (м, 2H), 2,95 (шир., 5H), 2,71 (шир., 2H), 2,14-2,17 (м, 6H), 1,95 (шир.с, 2H), 1,70 (шир., 4H), 1,36-1,39 (м, 2H), 1,24-1,26 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 184

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-3-фтор-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 184А

этил 2-(1H-индол-5-илокси)-3,4-дифторбензоат

40 Указанное в заголовке соединение получали, используя этил 2,3,4-трифторбензоат вместо этил 2,4-дифторбензоата и 5-гидроксииндол вместо 5-гидроксииндазола в Примере 20А.

ПРИМЕР 184В

45 метилпиперазин-1-ил)-3-фторбензоат
этил 2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 184А вместо соединения Примера 20А в Примере 20D.

ПРИМЕР 184С

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 184В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 184D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-3-фтор-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 184С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 21А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 10,98 (шир.с, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,98 (дд, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,35 (м, 3H), 7,28 (т, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,78 (м, 2H), 6,67 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 3,74 (дд, 2H), 3,39 (м, 4H), 3,06 (м, 3H), 2,97 (м, 4H), 2,79 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,29 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 2,05 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 185

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-3-фтор-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2H-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 184С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 173С вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 10,98 (шир.с, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,35 (м, 3H), 7,26 (т, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,77 (дд, 2H), 6,67 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 3,90 (дд, 2H), 3,57 (м, 5H), 3,30 (дд, 2H), 3,06 (м, 3H), 2,94 (м, 4H), 2,78 (м, 2H), 2,27 (м, 4H), 2,18 (м, 2H), 1,98 (м, 4H), 1,80 (м, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 186

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 183А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,12 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,73-7,75 (м, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,01-7,05 (м, 3H), 6,92 (т, 1H), 6,61-6,62 (м, 1H), 6,31 (д, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,05 (с, 3H), 2,95 (шир.с, 6H), 2,71 (шир.с, 2H), 2,62 (шир., 3H), 2,16 (шир.с, 6H), 1,95 (шир.с, 2H), 1,72 (шир., 4H), 1,37-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 187

N-[(4-{[(3S,4R)-1-бензил-3-гидрокси-1-пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 187А

2-(1H-индол-5-илокси)-N-(4-хлор-3-нитрофенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-хлор-3-

нитробензолсульфонамид вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 26C вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

ПРИМЕР 187В

5 N-[(4-{[(3S,4R)-1-бензил-3-гидроксипиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Смесь соединения Примера 187А (0,158 г), (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой (0,049 г) и триэтиламина (0,1 мл) в диоксане (2 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Растворитель удаляли, и остаток снова растворяли в 1:1 смеси метанол:диметилсульфоксид (3 мл). Смесь затем очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке С18 с использованием градиента 20-80% ацетонитрила/0,1% TFA в воде. Желаемые фракции собирали, и органический растворитель частично удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Смесь затем экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,14 (с, 1H), 8,69 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,29-7,41 (м, 9H), 7,10-7,13 (м, 1H), 7,13 (д, 2H), 6,84 (дд, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 5,21-5,22 (шир.с, 1H), 3,82 (м, 2H), 3,62 (шир.с, 2H), 3,01 (шир.с, 4H), 2,71-2,82 (м, 4H), 2,12-2,15 (м, 7H), 1,94 (шир.с, 2H), 1,81 (шир.с, 2H), 1,36-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 188

25 N-[(4-{[(4-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-(аминометил)тетрагидро-2H-пиран-4-амин вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой в Примере 187В.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,08 (с, 1H), 8,60 (шир.с, 1H), 8,51 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,32-7,36 (м, 4H), 7,12 (д, 1H), 7,03-7,05 (м, 3H), 6,77 (дд, 1H), 6,58 (дд, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,61-3,70 (м, 4H), 3,53 (шир.с, 2H), 2,97 (шир., 4H), 2,71 (шир., 2H), 2,16 (шир.с, 6H), 1,94 (шир.с, 2H), 1,67-1,72 (м, 2H), 1,52-1,57 (м, 2H), 1,36-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 189

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 189А

4-[1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламино]-3-нитро-бензолсульфонамид 1-(2-Метокси-этил)пиперидин-4-иламин (2,01 г) и триэтиламин (3,24 мл, 2,35 г) добавляли к 1,4-диоксану (60 мл). Добавляли 4-хлор-3-нитробензолсульфонамид (2,50 г) и смесь нагревали до 90°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали, и это вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси 10% метанола в дихлорметане.

ПРИМЕР 189В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-

индол-5-илокси)-N-[(4-{[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 189А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,12 (шир.с, 1Н), 8,52 (д, 1Н), 8,18 (д, 1Н), 7,76 (дд, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,39-7,31 (м, 4Н), 7,08-7,05 (м, 4Н), 6,80 (дд, 1Н), 6,61, (дд, 1Н), 6,36 (т, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 3,70 (м, 1Н), 3,50 (т, 2Н), 3,27 (с, 3Н), 2,99 (м, 6Н), 2,71 (шир.с, 4Н), 2,16 (м, 6Н), 2,02-1,90 (м, 6Н), 1,65 (м, 2Н), 1,37 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 190

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 174А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,21 (шир.с, 1Н), 9,14 (с, 1Н), 8,45 (д, 1Н), 7,71 (дд, 1Н), 7,52 (м, 2Н), 7,34 (м, 2Н), 7,26 (м, 1Н), 7,15 (д, 1Н), 7,04 (м, 2Н), 6,95 (т, 1Н), 6,67 (м, 1Н), 6,38 (д, 1Н), 6,25 (м, 2Н), 3,01 (м, 4Н), 2,87 (м, 5Н), 2,72 (м, 2Н), 2,33 (м, 4Н), 2,15 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,39 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 191

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 191А

трет-бутил 4-(4-(N-(2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)сульфамоил)-2-нитрофениламино)пиперидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 157А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G, за исключением того, что для хроматографии использовали 5-7% метанола в CH₂Cl₂.

ПРИМЕР 191В

2-(1Н-индол-4-илокси)-N-(4-(1-(2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)этил)пиперидин-4-иламино)-3-нитрофенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид

Соединение Примера 191А (400 мг) растворяли в CH₂Cl₂ (2,5 мл) и 4н НСl в диоксане (2,5 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут.

Реакционную смесь концентрировали и затем распределяли между CH₂Cl₂ и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования и концентрирования полученный неочищенный амин суспендировали в CH₂Cl₂ (2,5 мл) и добавляли

(*трет*-бутилдиметилсилилокси)ацетальдегид (73 мг). После перемешивания в течение 15 минут добавляли триацетоксиборогидрид натрия (400 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли при помощи CH₂Cl₂ и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃.

Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 .
Продукт очищали колоночной хроматографией с использованием 1,0-2,5% метанола в CH_2Cl_2

ПРИМЕР 191С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

Соединение Примера 191В (46 мг) растворяли в тетрагидрофуране (0,8 мл), затем добавляли 1,0М тетрабутиламмонийфторида в смеси 95/5 тетрагидрофуран/ H_2O (0,075 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией с использованием 2-6% метанола в CH_2Cl_2 .

^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,15 (шир.с, 1Н), 8,44 (д, 1Н), 8,13 (шир.д, 1Н), 7,74 (дд, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,33 (д, 2Н), 7,23 (с, 1Н), 7,11 (д, 1Н), 7,03 (м, 3Н), 6,93 (дд, 1Н), 6,64 (д, 1Н), 6,33 (д, 1Н), 6,23 (с, 1Н), 6,22 (с, 1Н), 3,75 (шир.с, 1Н), 3,61 (шир.с, 2Н), 3,40 (шир.с, 2Н), 3,10 (шир.с, 2Н), 2,98 (шир.с, 4Н), 2,78 (шир.с, 2Н), 2,71 (с, 2Н), 2,16 (шир.м, 6Н), 2,00 (шир.д, 2Н), 1,95 (с, 2Н), 1,72 (шир.с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 194

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[4-{[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 189А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,19 (шир.с, 1Н), 8,46 (д, 1Н), 8,17 (д, 1Н), 7,72 (дд, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,25 (т, 1Н), 7,12 (д, 1Н), 7,07-7,02 (м, 3Н), 6,94 (т, 1Н), 6,66, (дд, 1Н), 6,36 (д, 1Н), 6,24 (м, 2Н), 3,73 (м, 1Н), 3,52 (т, 2Н), 3,27 (с, 3Н), 3,00 (м, 6Н), 2,79 (м, 2Н), 2,72 (шир.с, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 2,04-1,93 (м, 6Н), 1,68 (м, 2Н), 1,37 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 195

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[1-(3-гидроксипропил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 195А

4-(1-(3-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропил)пиперидин-4-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Смесь соединения Примера 157В (300 мг), (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилана (304 мг) и карбоната цезия (967 мг) суспендировали в безводном N,N-диметилформамиде (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с использованием 3-10% метанола/дихлорметан с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 195В

2-(1Н-индол-4-илокси)-N-(4-(1-(3-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропил)пиперидин-

4-иламино)-3-нитрофенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 195А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 195С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[1-(3-гидроксипропил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

Смесь соединения Примера 195В (180 мг) в безводном тетрагидрофуране (1 мл) и тетрабутиламмонийфторида (0,5 мл 1М в тетрагидрофуране) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке С18 с использованием градиента 40-70% ацетонитрила/0,1% трифторуксусной кислоты в воде с получением указанного в заголовке соединения в виде трифторацетатной соли. Соль трифторуксусной кислоты растворяли в дихлорметане (6 мл) и промывали 50% водным раствором NaHCO_3 .

Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,16 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,23 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,02 (м, 3H), 6,93 (м, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,34 (д, 1H), 6,22 (м, 2H), 3,74 (м, 2H), 3,47 (м, 4H), 3,14 (м, 2H), 2,97 (м, 4H), 2,74 (м, 4H), 2,60 (м, 1H), 2,17 (м, 4H), 1,97 (м, 4H), 1,69 (м, 4H), 1,40 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 196

4-[4-({4'-хлор-3-[3-(диметиламино)пропил]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 196А

4'-хлор-3-гидроксибифенил-2-карбальдегид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175А, заменяя 1-(2-бромфенил)этанон 2-бром-6-гидроксибензальдегидом.

ПРИМЕР 196В

трет-бутил 4-((4'-хлор-3-гидроксибифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1А, заменяя 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегид соединением Примера 196А.

ПРИМЕР 196С

трет-бутил 4-((4'-хлор-3-(трифторметилсульфонилокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

К смеси соединения Примера 196В (390 мг) в пиридине (5 мл) при 0°C добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (0,326 мл). Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 1 часа и разбавляли этилацетатом. Полученную смесь тщательно промывали насыщенным соевым раствором, и органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 196D

трет-бутил 4-((4'-хлор-3-(3-(диметиламино)проп-1-инил)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

К смеси соединения Примера 196С (380 мг), N,N-диметилпроп-2-ин-1-амина (0,227

мл), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (123 мг) и триэтиламина (0,492) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) добавляли йодид меди(I) (27,1 мг) и ^tBuNI (394 мг). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 часов, охлаждали и разбавляли этилацетатом. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток

ПРИМЕР 196E

трет-бутил 4-((4'-хлор-3-(3-(диметиламино)пропил)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

Соединение Примера 196D (200 мг) в метаноле (8 мл) обрабатывали оксидом платины (IV) (29,1 мг) в атмосфере H₂ в течение ночи. Нерастворимое вещество отфильтровывали, и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 196F

3-(4'-хлор-2-(пиперазин-1-илметил)бифенил-3-ил)-N,N-диметилпропан-1-амин

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175C, заменяя соединение Примера 175B соединением Примера 196E.

ПРИМЕР 196G

этил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(3-(диметиламино)пропил)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175D, заменяя соединение Примера 175C соединением Примера 196F.

ПРИМЕР 196H

2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(3-(диметиламино)пропил)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175E, заменяя соединение Примера 175D соединением Примера 196G.

ПРИМЕР 196I

4-[4-({4'-хлор-3-[3-(диметиламино)пропил]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175F, заменяя соединение Примера 175E соединением Примера 196H.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,11 (с, 1H), 8,38-8,44 (м, 2H), 7,68 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,19-7,29 (м, 5H), 7,07 (д, 1H), 6,99 (дд, 1H), 6,87-6,93 (м, 2H), 6,59 (дд, 1H), 6,26 (д, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,84 (дд, 2H), 3,22-3,29 (м, 4H), 2,87 (с, 6H), 2,69-2,75 (м, 2H), 2,59 (с, 5H), 2,14 (с, 4H), 1,83-1,92 (м, 3H), 1,56-1,65 (м, 2H), 1,19-1,31 (м, 4H), 0,81-0,90 (м, 1H).

ПРИМЕР 197

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[1-(3-гидроксипропил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 197A

2-(1H-индол-5-илокси)-N-(4-(1-(3-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропил)пиперидин-4-иламино)-3-нитрофенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26C вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 195A вместо соединения Примера

1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 197B

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[1-(3-гидроксипропил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 197A вместо соединения Примера 195B в Примере 195C.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,07 (шир.с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,34 (м, 4H), 7,02 (м, 4H), 6,78 (дд, 1H), 6,59 (дд, 1H), 6,34 (м, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,46 (м, 4H), 3,16 (м, 2H), 2,98 (м, 4H), 2,68 (м, 4H), 2,60 (м, 1H), 2,16 (м, 6H), 1,97 (м, 4H), 1,68 (м, 4H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 198

4-{4-[(4'-хлор-4-морфолин-4-ил-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 198A

трет-бутил 4-((4'-хлор-4-гидроксибифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 125A вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида в Примере 1A.

ПРИМЕР 198B

трет-бутил 4-((4'-хлор-4-(трифторметилсульфонилокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

Смесь соединения Примера 198A (3,0 г), трифторметансульфонового ангидрида (3,14 г) в безводном пиридине (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 198C

трет-бутил 4-((4'-хлор-4-морфолинобифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

Суспензию соединения Примера 198B (500 мг), морфолина (80 мг), ацетата палладия (II) (22 мг), бифенил-2-ил-ди-трет-бутилфосфина (50 мг) и карбоната цезия (427 мг) в безводном тетрагидрофуране (6 мл) нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием 30-50% этилацетата/гексан с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 198D

4-(4'-хлор-2-(пиперазин-1-илметил)бифенил-4-ил)морфолин

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 198C вместо соединения Примера 1A в Примере 1B.

ПРИМЕР 198E

метил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-4-морфолинобифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 24F вместо соединения Примера 20A и соединение Примера 198D вместо соединения Примера 20C в Примере 20D.

ПРИМЕР 198F

2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-4-морфолинобифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 198E вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 198G

4-{4-[(4'-хлор-4-морфолин-4-ил-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 198F вместо соединения Примера 26C в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,26 (шир.с, 1H), 8,63 (т, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,29 (м, 1H), 7,02 (м, 6H), 6,73 (дд, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,30 (м, 2H), 3,85 (дд, 2H), 3,74 (м, 4H), 3,24 (м, 6H), 3,10 (м, 8H), 2,29 (м, 4H), 1,89 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,28 (м, 2H).

ПРИМЕР 199

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2H-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 199A

трет-бутил 4-((4'-хлор-3-гидроксибифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1A, заменяя соединение Примера 27C соединением Примера 196A.

ПРИМЕР 199B

трет-бутил 4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

К смеси соединения Примера 199A (1,5 г) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли 60% гидрид натрия (0,596 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли диметиламиноэтилхлорид в виде гидрохлоридной соли (1,073 г). После перемешивания полученной смеси в течение ночи добавляли дополнительно 60% гидрид натрия (0,596 г) и диметиламиноэтилхлорид в виде гидрохлоридной соли (1,073 г). Реакционную смесь продолжали перемешивать в течение ночи, разбавляли этилацетатом и промывали водой, насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 199C

2-(4'-хлор-2-(пиперазин-1-илметил)бифенил-3-илокси)-N,N-диметилэтанамин

К смеси соединения Примера 199B (2 г) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и концентрировали. Остаток загружали на C18 колонку и элюировали при помощи 0-50% раствора 0,1% трифторуксусной кислоты/вода в ацетонитриле. Указанное в заголовке соединение получали в виде соли трифторуксусной кислоты.

ПРИМЕР 199D

этил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этокси)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175D, заменяя

соединение Примера 175С соединением Примера 199С.

ПРИМЕР 199Е

2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-3-(2-(диметиламино)этоксифенил)-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

5 Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175Е, заменяя соединение Примера 175D соединением Примера 199D.

ПРИМЕР 199F

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламино)этоксифенил]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил)бензамид

10 Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175F, заменяя соединение Примера 175Е и соединение Примера 1F соединением Примера 199Е и соединением Примера 173С, соответственно.

15 ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,13 (с, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 7,70 (дд, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 7,52 (д, 2Н), 7,43 (д, 2Н), 7,31 (т, 1Н), 7,22 (т, 1Н), 7,06 (дд, 2Н), 6,89-6,97 (м, 2Н), 6,84 (д, 1Н), 6,64 (дд, 1Н), 6,30 (д, 1Н), 6,24 (дд, 2Н), 4,14 (т, 2Н), 3,90 (дд, 2Н), 3,53-3,73 (м, 2Н), 3,22-3,32 (м, 4Н), 2,93 (с, 6Н), 2,34-2,46 (м, 7Н), 2,29 (с, 5Н), 1,97 (д, 2Н), 1,73 (д, 2Н), 1,41-1,62 (м, 4Н).

ПРИМЕР 201

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[4-(диэтиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 201А

25 4-(4-(диэтиламино)циклогексиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя N¹,N¹-диэтилциклогексан-1,4-диамин вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189А.

ПРИМЕР 201В

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[4-(диэтиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 201А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

35 ¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ м.д. 12,28 (с, 1Н), 9,29 (д, 1Н), 8,29-8,38 (м, 2Н), 8,19 (д, 1Н), 7,52-7,57 (м, 2Н), 7,40-7,47 (м, 3Н), 7,10 (дд, 1Н), 7,06 (д, 2Н), 6,92 (д, 1Н), 6,74 (дд, 1Н), 6,61 (с, 1Н), 6,55 (д, 1Н), 3,31-3,42 (м, 1Н), 3,00-3,08 (м, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,54-2,61 (м, 1Н), 2,51 (кв., 4Н), 2,21-2,28 (м, 2Н), 2,08-2,15 (м, 4Н), 2,04 (д, 2Н), 1,97 (с, 2Н), 1,81 (д, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 1,29-1,36 (м, 2Н), 1,17-1,28 (м, 2Н), 1,05 (т, 6Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 202

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[4-(диметиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 202А

45 4-(4-(диметиламино)циклогексиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя N¹,N¹-диметилциклогексан-1,4-диамин вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189А.

ПРИМЕР 202В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[4-(диметиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

5 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 202А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ м.д. 12,45 (с, 1Н), 9,21 (д, 1Н), 8,33 (д, 1Н), 8,27 (дд, 1Н), 8,18 (д, 1Н), 7,48 (т, 1Н), 7,45 (д, 2Н), 7,40 (д, 1Н), 7,11 (т, 1Н), 7,08 (д, 2Н), 6,87 (д, 10 1Н), 6,72-6,81 (м, 3Н), 6,67 (д, 1Н), 3,31-3,41 (м, 1Н), 3,00-3,06 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,31 (с, 6Н), 2,25 (т, 2Н), 2,20-2,25 (м, 1Н), 2,10-2,16 (м, 4Н), 2,00-2,07 (д, 2Н), 1,97 (с, 2Н), 1,88 (д, 2Н), 1,39 (т, 3Н), 1,34 (д, 2Н), 1,15-1,28 (м, 4Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 203

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[4-(диэтиламино)циклогексил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 201А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

20 ¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 12,44 (с, 1Н), 9,21 (д, 1Н), 8,34 (д, 1Н), 8,28 (дд, 1Н), 8,18 (д, 1Н), 7,47-7,50 (м, 1Н), 7,45 (д, 2Н), 7,40 (д, 1Н), 7,11 (т, 1Н), 7,08 (д, 2Н), 6,90 (д, 1Н), 6,73-6,81 (м, 3Н), 6,67 (д, 1Н), 3,32-3,40 (м, 1Н), 2,99-3,06 (м, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,52-2,60 (м, 1Н), 2,49 (к, 4Н), 2,25 (т, 2Н), 2,09-2,16 (м, 4Н), 2,04 (д, 2Н), 1,97 (с, 2Н), 1,79 (д, 25 2Н), 1,29-1,42 (м, 4Н), 1,16-1,28 (м, 2Н), 1,04 (т, 6Н), 0,92-0,95 (м, 6Н).

ПРИМЕР 204

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

30 ПРИМЕР 204А

транс-4-(4-морфолиноциклогексиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя транс-4-морфолиноциклогексанамина вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189А.

35 ПРИМЕР 204В

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

40 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 204А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 12,45 (с, 1Н), 9,21 (д, 1Н), 8,36 (д, 1Н), 8,26 (дд, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 7,47-7,51 (м, 1Н), 7,45 (д, 1Н), 7,40 (д, 1Н), 7,12 (т, 1Н), 6,87 (д, 1Н), 6,73-6,81 (м, 3Н), 6,68 (д, 1Н), 3,71-3,78 (м, 2Н), 3,33-3,42 (м, 1Н), 3,00-3,06 (м, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,44-2,52 (м, 4Н), 2,25 (т, 2Н), 2,16-2,23 (м, 2Н), 2,09-2,16 (м, 4Н), 2,06 (д, 2Н), 1,97 (с, 2Н), 1,86 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 1,17-1,35 (м, 6Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 205

4-[4-({4'-хлор-3-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]

-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 177, заменяя соединение Примера 26С и соединение Примера 1F соединением Примера 199Е и соединением Примера 21А, соответственно.

¹Н ЯМР (500 МГц, дихлорметан-d₂) δ 8,70 (д, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 8,40 (д, 1Н), 7,95 (дд, 1Н), 7,91 (д, 1Н), 7,46 (д, 2Н), 7,24-7,35 (м, 5Н), 7,15 (т, 1Н), 6,90 (дд, 2Н), 6,83 (д, 1Н), 6,75 (д, 1Н), 6,60 (дд, 1Н), 6,41 (д, 1Н), 6,19 (д, 1Н), 4,05 (т, 2Н), 3,58 (с, 1Н), 3,32 (с, 2Н), 2,95-3,02 (м, 4Н), 2,66-2,80 (м, 4Н), 2,30-2,35 (м, 4Н), 2,24-2,29 (м, 9Н), 2,15-2,23 (м, 2Н), 2,05 (д, 2Н), 1,63-1,73 (м, 2Н).

ПРИМЕР 206

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 177, заменяя соединение Примера 26С и соединение Примера 1F соединением Примера 175Е и соединением Примера 21А, соответственно.

¹Н ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d₂) δ 8,70 (д, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 8,40 (д, 1Н), 7,94 (дд, 1Н), 7,90 (д, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,33 (т, 4Н), 7,21-7,27 (м, 2Н), 7,10-7,19 (м, 4Н), 6,91 (д, 1Н), 6,73 (д, 1Н), 6,55-6,60 (м, 1Н), 6,41 (с, 1Н), 6,16 (д, 1Н), 3,52-3,63 (м, 1Н), 3,36 (кв., 1Н), 2,96-3,07 (м, 4Н), 2,72-2,79 (м, 2Н), 2,33-2,41 (м, 2Н), 2,27 (с, 3Н), 2,14-2,27 (м, 4Н), 2,00-2,09 (м, 2Н), 1,63-1,74 (м, 2Н), 1,19 (д, 3Н).

ПРИМЕР 207

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({4-(диметиламино)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]метил}амино)-3-нитрофенил}сульфонил}-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-(аминометил)-N,N-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-амин вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой в Примере 187В.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1Н), 8,84 (шир.с, 1Н), 8,59 (д, 1Н), 7,84 (дд, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,39-7,43 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,17-7,21 (м, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,89 (дд, Гц, 1Н), 6,64 (д, 1Н), 6,40 (с, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 3,72-3,75 (м, 2Н), 3,34-3,57 (м, 4Н), 3,02 (шир., 4Н), 2,71 (шир., 2Н), 2,27 (с, 6Н), 2,16 (шир.с, 6Н), 1,94 (шир.с, 2Н), 1,78-1,85 (м, 2Н), 1,36-1,39 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 208

N-({4-[(2-аминоциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 208А

Указанное в заголовке соединение получали, используя трет-бутил 2-аминоциклогексилкарбамат вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой в Примере 187В.

ПРИМЕР 208В

N-({4-[(2-аминоциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Соединение Примера 208А (0,1 г) в диметилсульфоксиде (4 мл) нагревали в условиях микроволнового облучения (200°C, 1 час). Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке С18 с использованием градиента 30-70% ацетонитрила/0,1% ТФА в воде. Желаемые фракции собирали, и органический растворитель частично удаляли при

пониженном давлении. Полученную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Смесь затем экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO_4),

5 ^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,02 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,79-7,81 (м, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,30-7,34 (м, 4H), 6,98-7,06 (м, 4H), 6,73 (д, 1H), 6,54 (дд, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,64-3,70 (м, 1H), 2,93 (шир., 4H), 2,71 (шир., 2H), 2,14-2,16 (шир.с, 6H), 1,95 (шир.с, 2H), 1,67-1,73 (м, 2H), 1,36-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

10 ПРИМЕР 209

4-[4-({4'-хлор-4-[3-(диметиламино)проп-1-инил]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

15 ПРИМЕР 209А

трет-бутил 4-((4'-хлор-4-(3-(диметиламино)проп-1-инил)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

Суспензию соединения Примера 198В (800 мг), N,N-диметилпроп-2-ин-1-амина (373 мг), йодида меди(I) (57 мг), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (259 мг), триэтиламина (757 мг) и йодида трет-бутиламмония (829 мг) в безводном N,N-

20 диметилформамиде (5 мл) нагревали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием 0-3% метанола/дихлорметан с получением

25 указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 209В

3-(4'-хлор-2-(пиперазин-1-илметил)бифенил-4-ил)-N,N-диметилпроп-2-ин-1-амин

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 209А вместо соединения Примера 1А в Примере 1В.

30 ПРИМЕР 209С

метил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(3-(диметиламино)проп-1-инил)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 24F вместо соединения Примера 20А и соединение Примера 209В вместо соединения Примера 20С в Примере 20D.

35 ПРИМЕР 209D

2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4'-хлор-4-(3-(диметиламино)проп-1-инил)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 209С вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

40 ПРИМЕР 209Е

4-[4-({4'-хлор-4-[3-(диметиламино)проп-1-инил]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

45 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 209D вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,23 (шир.с, 1H), 8,57 (т, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,43 (м, 5H), 7,24 (м, 2H), 7,14 (м, 1H), 7,03 (м, 1H), 6,94 (м,

1H), 6,71 (д, 1H), 6,38 (д, 1H), 6,27 (д, 2H), 3,85 (м, 2H), 3,60 (м, 2H), 3,23 (м, 6H), 3,04 (м, 4H), 2,35 (с, 6H), 2,28 (м, 4H), 1,88 (м, 1H), 1,58 (м, 2H), 1,24 (м, 2H).

ПРИМЕР 210

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(4,4,4-трифторбутил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 210А

3-нитро-4-(1-(4,4,4-трифторбутил)пиперидин-4-иламино)бензолсульфонамид

Соединение Примера 157В (600 мг) объединяли с 1,1,1-трифтор-4-йодбутаном (595 мг) и карбонатом калия (829 мг) в ацетонитриле (15 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и затем осуществляли поглощение смеси в простой эфир и концентрировали снова. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 210В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(4,4,4-трифторбутил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 210А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 55В вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,20 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,25 (т, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,05 (м, 3H), 6,95 (т, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,38 (д, 1H), 6,25 (с, 2H), 3,71 (м, 1H), 3,01 (м, 4H), 2,92 (м, 2H), 2,72 (с, 2H), 2,40 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (м, 4H), 1,68 (м, 4H), 1,38 (т, 2H), 1,24 (шир.с, 1H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 211

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[2-(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-(2-аминоэтил)-1-метилпиперидин-4-ол вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой в Примере 187В.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,05 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,32-7,34 (м, 4H), 7,04 (д, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,90 (д, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,57 (дд, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,92 (с, 1H), 3,43-3,46 (м, 2H), 2,95-3,01 (шир., 8H), 2,71 (шир., 2H), 2,65 (с, 3H), 2,12-2,16 (шир.с, 6H), 1,95 (шир.с, 2H), 1,77-1,80 (м, 2H), 1,67-1,71 (м, 4H), 1,36-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 212

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(1,3-тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-(2-аминоэтил)-1-метилпиперидин-4-ол вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой в Примере 187В.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,16 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,39-7,42 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,20 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,14 (д,

1Н), 7,03 (д, 2Н), 6,86 (д, 1Н), 6,85 (д, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,15 (д, 1Н), 3,87-3,90 (м, 2Н), 3,20-3,24 (м, 2Н), 3,04 (шир., 4Н), 2,73 (шир., 2Н), 2,11-2,17 (м, 5Н), 1,95 (шир.с, 2Н), 1,71-1,75 (м, 2Н), 1,36-1,39 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 213

5 4-(4-{[4'-хлор-4-(2-гидроксиэтоксид)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 213А

4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этоксид)-4'-хлорбифенил-2-карбальдегид
 10 Смесь соединения Примера 125А (0,5 г), (2-бромэтоксид)(трет-бутил)диметилсилана (0,771 г) и карбоната цезия (1,4 г) суспендировали в безводном N,N-диметилформамиде (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом
 15 натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием 0-5% этилацетата/гексан с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 213В

метил 2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этоксид)-4'-
 20 хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 213А вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 68В вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 213С

25 2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этоксид)-4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 213В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 213D

30 2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этоксид)-4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 213С вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

35 ПРИМЕР 213Е

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-гидроксиэтоксид)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

40 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 213D вместо соединения Примера 195В в Примере 195С.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,24 (м, 1Н), 8,62 (т, 1Н), 8,50 (д, 1Н), 7,67 (дд, 1Н), 7,54 (м, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,37 (д, 2Н), 7,28 (м, 1Н), 7,15 (м, 2Н), 7,05 (м, 2Н), 6,96 (м, 1Н), 6,90 (дд, 1Н), 6,73 (дд, 1Н), 6,40 (д, 1Н), 6,31 (м, 1Н), 6,27 (м, 1Н), 4,82 (т, 1Н), 3,99 (т, 2Н), 3,86 (м, 2Н), 3,71 (м, 2Н), 3,26 (м, 6Н), 2,66 (м, 2Н), 2,31 (м, 5Н), 1,89 (м, 1Н),
 45 1,63 (м, 2Н), 1,27 (м, 2Н).

ПРИМЕР 214

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-({[1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-

индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 214А

трет-бутил 1-(циклопропилметил)пиперидин-4-илкарбамат

Указанное в заголовке соединение получали, используя циклопропанкарбальдегид
5 вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и трет-бутил пиперидин-4-илкарбамат
вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 214В

1-(циклопропилметил)пиперидин-4-амин бис(2,2,2-трифторацетат)

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 214А
10 вместо соединения Примера 1А в Примере 1В.

ПРИМЕР 214С

4-(1-(циклопропилметил)пиперидин-4-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 214В
вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189А.

15 ПРИМЕР 214D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[
(4-{[1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-
индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С
20 вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 214С вместо соединения Примера
1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 12,28 (с, 1Н), 9,30 (д, 1Н), 8,49 (д, 1Н), 8,34 (дд, 1Н),
8,18 (д, 1Н), 7,52-7,56 (м, 2Н), 7,41-7,46 (м, 3Н), 7,09 (дд, 1Н), 7,06 (д, 2Н), 6,91 (д, 1Н), 6,73
25 (дд, 1Н), 6,61 (д, 1Н), 6,54 (д, 1Н), 3,45-3,56 (м, 1Н), 3,00-3,08 (м, 4Н), 2,87 (д, 2Н), 2,76 (с,
2Н), 2,25 (т, 2Н), 2,19 (д, 4Н), 2,09-2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 4Н), 1,63-1,73 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н),
0,84-0,91 (м, 1Н), 0,43-0,50 (м, 2Н), 0,11 (кв., Н).

ПРИМЕР 215

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-4-илокси)-N-(4-{[4-метилпиперазин-1-ил]амино}-3-[(трифторметил)сульфонил]
30 фенил)сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 215А

4-(4-метилпиперазин-1-иламино)-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-метилпиперазин-1-амин
35 вместо (тетрагидропиран-4-ил)метанамина и соединение Примера 159С вместо 4-фтор-
3-нитробензолсульфонамида в Примере 1F.

ПРИМЕР 215В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-4-илокси)-N-(4-{[4-метилпиперазин-1-ил]амино}-3-[(трифторметил)сульфонил]
40 фенил)сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 215А
вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 55В вместо соединения Примера
26С в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,21 (шир.с, 1Н), 8,09 (м, 1Н), 7,98 (м,
45 1Н), 7,83 (дд, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,45 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,26 (т, 1Н), 7,16 (д, 1Н), 7,04 (д,
2Н), 6,97 (т, 1Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,39 (д, 1Н), 6,24 (м, 2Н), 2,87 (м, 13Н), 2,38 (с, 3Н), 2,17 (м,
6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 216

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(4,4,4-трифторбутил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 210А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,13 (с, 1Н), 10,89 (шир.с, 1Н), 8,55 (д, 1Н), 8,22 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,50 (д, 1Н), 7,34 (м, 4Н), 7,07 (м, 4Н), 6,83 (дд, 1Н), 6,63 (дд, 1Н), 6,37 (м, 1Н), 6,15 (д, 1Н), 3,71 (м, 1Н), 3,01 (м, 4Н), 2,92 (м, 2Н), 2,72 (с, 2Н), 2,40 (м, 2Н), 2,30 (м, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (м, 4Н), 1,68 (м, 4Н), 1,38 (т, 2Н), 1,24 (шир.с, 1Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 217

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-{4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонилбензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 177, заменяя соединение Примера 26С и соединение Примера 1F соединением Примера 175Е и соединением Примера 174А, соответственно.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,21 (с, 1Н), 9,15 (с, 1Н), 8,45 (д, 1Н), 7,70 (дд, 1Н), 7,43-7,56 (м, 5Н), 7,34-7,41 (м, 1Н), 7,24-7,31 (м, 4Н), 7,10-7,16 (м, 2Н), 6,94 (т, 1Н), 6,66 (дд, 1Н), 6,37 (д, 1Н), 6,24 (дд, 2Н), 2,80-3,02 (м, 10Н), 2,28-2,39 (м, 5Н), 2,14-2,24 (м, 2Н), 1,16 (д, 3Н).

ПРИМЕР 218

4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 218А

2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енкарбальдегид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 18С вместо соединения Примера 143С в Примере 143D.

ПРИМЕР 218В

трет-бутил 4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 218А вместо соединения Примера 27С и трет-бутил 3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 218С

(1-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-2-ил)метанол

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 218В вместо соединения Примера 1А в Примере 1В.

ПРИМЕР 218D

этил 2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 218С вместо соединения Примера 20С и соединение Примера 26А вместо соединения Примера 20А в Примере 20D.

ПРИМЕР 218Е

2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)-

3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 218D вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 218F

4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 218Е вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 21А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,07 (с, 1Н), 8,50 (д, 1Н), 8,14 (д, 1Н), 7,45 (д, J=9,46 Гц, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,32-7,35 (м, 4Н), 6,99-7,05 (м, 4Н), 6,78 (дд, 1Н), 6,58-6,59 (м, 1Н), 6,34 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 4,42-4,44 (м, 1Н), 3,72 (шир.с, 1Н), 3,10-3,25 (м, 6Н), 3,00 (шир., 2Н), 2,58-2,69 (м, 6Н), 1,82-2,01 (м, 6Н), 1,70 (шир., 2Н), 1,36-1,39 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 219

4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 218Е вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 173С вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,11 (с, 1Н), 8,52 (д, 1Н), 8,20 (д, 1Н), 7,77 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,32-7,38 (м, 4Н), 7,03-7,07 (м, 4Н), 6,81 (дд, 1Н), 6,58-6,60 (м, 1Н), 6,36 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 4,44 (с, 1Н), 3,92 (дд, 2Н), 3,71 (шир.с, 1Н), 3,41-3,43 (м, 2Н), 3,02-3,06 (м, 4Н), 2,55-2,72 (м, 6Н), 2,18-2,24 (м, 2Н), 1,91-2,00 (м, 8Н), 1,76-1,80 (м, 2Н), 1,63-1,65 (м, 2Н), 1,49-1,51 (м, 2Н), 1,35-1,38 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 220

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 215А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,14 (с, 1Н), 8,15 (д, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 7,95 (дд, 1Н), 7,50 (т, 2Н), 7,35 (м, 4Н), 7,12 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,83 (дд, 1Н), 6,61 (дд, 1Н), 6,39 (м, 1Н), 6,12 (д, 1Н), 2,92 (м, 10Н), 2,71 (с, 2Н), 2,35 (с, 3Н), 2,17 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 221

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-гидроксиэтокси)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 221А

2-(1Н-индол-4-илокси)-4-(4-((4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этокси)-4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(4-(1-метилпиперидин-4-иламино)-3-нитрофенилсульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 213С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 21А вместо соединения Примера

1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 221B

4-(4-{[4'-хлор-4-(2-гидроксиэтоксид)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 221A вместо соединения Примера 195B в Примере 195.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,12 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,21 (м, 1H), 7,06 (м, 4H), 6,90 (м, 2H), 6,65 (м, 1H), 6,31 (д, 1H), 6,23 (м, 2H), 4,84 (т, 1H), 4,00 (т, 2H), 3,71 (м, 3H), 3,24 (м, 4H), 3,02 (м, 6H), 2,66 (м, 2H), 2,32 (м, 5H), 2,00 (м, 2H), 1,69 (м, 2H).

ПРИМЕР 222

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[3-(3-оксопиперазин-1-ил)пропил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 222A

3-нитро-4-[3-(3-оксо-пиперазин-1-ил)пропиламино]бензолсульфонамид

4-(3-Амино-пропил)пиперазин-2-он (3,45 г) и триэтиламин (5,18 мл, 3,76 г) добавляли к 1,4-диоксану (100 мл) и N,N-диметилацетамиду (20 мл) и смешивали вплоть до растворения. Добавляли 4-хлор-3-нитробензолсульфонамид (4,00 г) и смесь нагревали до 90°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали, и растворитель удаляли в вакууме.

Полученное вещество очищали путем перекристаллизации из 20% метанола в дихлорметане с последующей промывкой перекристаллизованного твердого вещества смесью 10% метанола в дихлорметане с последующей промывкой 100% дихлорметаном.

ПРИМЕР 222B

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[3-(3-оксопиперазин-1-ил)пропил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26C вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 222A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,16 (шир.с, 1H), 8,85 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,74 (шир.с, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,07-7,01 (м, 3H), 6,86 (дд, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,39 (т, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,43 (кв., 2H), 3,17 (т, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,95 (с, 2H), 2,72 (с, 2H), 2,56 (т, 2H), 2,47 (т, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (шир.с, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 223

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[3-(3-оксопиперазин-1-ил)пропил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55B вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 222A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,24 (шир.с, 1H), 8,83 (т, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,75 (шир.с, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 7,02-6,94 (м, 2H), 6,71 (дд, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,29-6,23 (м, 2H), 3,43 (кв., 2H), 3,17 (м, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,96 (с, 2H), 2,72 (с, 2H), 2,57 (т, 2H), 2,48 (т, 2H), 2,17 (м, 6H), 1,95

(шир.с, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 224

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-(4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 224А

2-хлор-5-гидроксициклогекс-1-енкарбальдегид

Оксихлорид фосфора (4,08 мл) добавляли к охлажденному (-10°C) N,N-диметилформамиду (20 мл). Температуру поддерживали ниже 0°C. Перемешивание продолжали еще в течение 30 минут, затем добавляли 4-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклогексанон (10 г). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали водой (3х), насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт использовали непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 224В

2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-енкарбальдегид

К смеси 4-хлорфенилбороновой кислоты (6,88 г), соединения Примера 224А (4,65 г), ацетата палладия(II) (131 мг), K₂CO₃ (18,24 г) и тетрабутиламмонийбромид (14,18 г) добавляли воду (200 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов, охлаждали, разбавляли этилацетатом (400 мл), промывали водой (3х) и насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования и концентрирования остаток загружали на колонку и элюировали при помощи 5-20% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 224С

метил 2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

К смеси соединения Примера 224В (0,8 г) и соединения Примера 150А (1,2 г) в дихлорметане (20 мл) добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,2 г). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали 2% раствором NaOH, водой и насыщенным соевым раствором. После сушки над Na₂SO₄ растворитель выпаривали в вакууме, и остаток загружали на колонку и элюировали при помощи 5-10% метанола в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 224D

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

К смеси соединения Примера 224С (1,78 г) в тетрагидрофуране (30 мл), метаноле (10 мл) и воде (10 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,262 г). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь затем нейтрализовали при помощи 5% водного раствора HCl и экстрагировали этилацетатом (3х), объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Выпаривание растворителя давало указанное в заголовке соединение.

ПРИМЕР 224Е

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-(4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 224D вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 21А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,08 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,34 (м, 4H), 7,04 (м, 4H), 6,78 (дд, 1H), 6,59 (дд, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,59 (д, 1H), 3,74 (м, 2H), 3,39 (м, 1H), 3,03 (м, 7H), 2,68 (м, 3H), 2,41 (м, 4H), 2,17 (м, 7H), 2,00 (м, 3H), 1,71 (м, 3H).

ПРИМЕР 225

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-(3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2H-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил)сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 224D вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 173С вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,07 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,33 (м, 4H), 7,07 (д, 2H), 6,98 (д, 1H), 6,77 (м, 1H), 6,58 (дд, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,59 (м, 1H), 3,90 (дд, 2H), 3,70 (м, 1H), 3,01 (м, 8H), 2,71 (м, 6H), 2,56 (м, 8H), 2,19 (м, 4H), 1,94 (м, 3H), 1,56 (м, 3H).

ПРИМЕР 226

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-(4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 224D вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 174А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,13 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,53 (т, 2H), 7,36 (м, 4H), 7,09 (м, 3H), 6,83 (дд, 1H), 6,61 (дд, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,12 (д, 1H), 4,59 (д, 1H), 3,75 (м, 1H), 2,81 (м, 12H), 2,27 (м, 12H), 1,79 (м, 4H).

ПРИМЕР 227

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[1-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 227А

4-(1-индан-2-ил-пиперидин-4-иламино)-3-нитро-бензолсульфонамид

2-Аминоиндан (12,84 г) и триэтиламин (15,04 мл, 10,92 г) добавляли к 1,4-диоксану (150 мл) и смесь перемешивали вплоть до растворения твердых веществ. Добавляли 4-хлор-3-нитробензолсульфонамид (12,77 г) и смесь нагревали до 90°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали, и осадок фильтровали в вакууме, промывали смесью 20% метанола в дихлорметане и промывали 100% дихлорметаном.

ПРИМЕР 227В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[1-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 227А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,20 (шир.с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,26-7,21 (м, 3H), 7,16-7,12 (м, 2H), 7,09-7,02 (м, 3H), 6,95 (т, 2H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,24 (м, 2H), 3,74 (м, 1H), 3,18-2,80 (м, 13H), 2,72 (шир.с, 2H), 2,16 (м, 6H), 2,03 (м, 2H), 1,95 (шир.с, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 228

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[1-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 227А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,12 (шир.с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,41-7,31 (м, 4H), 7,22 (м, 2H), 7,16-7,09 (м, 3H), 7,07-7,01 (м, 3H), 6,83 (дд, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,37 (т, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,16-2,82 (м, 13H), 2,71 (шир.с, 2H), 2,16 (м, 6H), 2,02 (м, 2H), 1,95 (шир.с, 2H), 1,67 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 229

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[4-{[(1-морфолин-4-ил)циклогексил]метил]амино}-3-нитрофенил]сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя (1-морфолино)циклогексил метанамин вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой в Примере 187В.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,19 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,16-7,18 (м, 2H), 7,03 (д, 2H), 6,88 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,60 (с, 4H), 3,42-3,43 (м, 2H), 3,01 (шир.с, 4H), 2,72 (шир.с, 2H), 2,57 (шир.с, 4H), 2,12-2,16 (м, 7H), 1,94 (шир.с, 2H), 1,46-1,60 (м, 12H), 1,36-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 230

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(1,3-тиазол-2-илметил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 230А

трет-бутил 1-(тиазол-2-илметил)пиперидин-4-илкарбамат

Указанное в заголовке соединение получали, используя тиазол-2-карбальдегид вместо соединения Примера 27С и трет-бутил пиперидин-4-илкарбамат вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 230В

1-(тиазол-2-илметил)пиперидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 230А вместо соединения Примера 1А в Примере 1В.

ПРИМЕР 230С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(1,3-тиазол-2-илметил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 230В

вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой в Примере 187В.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,14 (с, 1Н), 8,23 (д, 1Н), 7,76-7,79 (м, 2Н), 7,65 (с, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,38-7,40 (м, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,17 (д, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,82 (дд, 1Н), 6,62 (д, 1Н), 6,38 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 4,19 (с, 2Н), 3,01 (с, 4Н), 2,91-2,96 (м, 2Н), 2,72 (с, 2Н), 2,12-2,17 (м, 6Н), 1,95-1,99 (м, 4Н), 1,47-1,51 (м, 2Н), 1,36-1,39 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 231

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(1,3-тиазол-4-илметил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 231А

трет-бутил 1-(тиазол-4-илметил)пиперидин-4-илкарбамат

Указанное в заголовке соединение получали, используя тиазол-4-карбальдегид вместо соединения Примера 27С и трет-бутил пиперидин-4-илкарбамат вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 231В

1-(тиазол-4-илметил)пиперидин-4-амин

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 231А вместо соединения Примера 1А в Примере 1В.

ПРИМЕР 231С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[1-(1,3-тиазол-4-илметил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 231В вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой в Примере 187В.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,11 (с, 1Н), 9,06 (с, 1Н), 8,21 (д, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,77 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,33-7,38 (м, 4Н), 7,13 (д, 2Н), 7,03-7,07 (м, 3Н), 6,79 (дд, 1Н), 6,60 (дд, 1Н), 6,37 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 4,23 (с, 2Н), 2,99 (с, 4Н), 2,89-2,94 (м, 2Н), 2,71 (с, 2Н), 2,12-2,17 (м, 6Н), 1,95-1,99 (м, 4Н), 1,47-1,51 (м, 2Н), 1,36-1,39 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 232

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя (4-(аминометил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой в Примере 187В.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1Н), 9,10 (т, 1Н), 8,59 (д, 1Н), 7,81 (дд, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,42 (д, 1Н), 7,39 (т, 1Н), 7,16-7,18 (м, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,87 (дд, 1Н), 6,65 (д, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 5,22 (т, 1Н), 3,51-3,62 (м, 6Н), 3,19 (д, 2Н), 3,03 (с, 4Н), 2,72 (с, 2Н), 2,12-2,17 (м, 6Н), 1,94 (с, 2Н), 1,45-1,49 (м, 4Н), 1,36-1,39 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 233

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-

5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 233А

4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 2-(4-аминопиперазин-1-ил) этанол вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина в Примере 1F.

ПРИМЕР 233В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 233А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,15 (с, 1Н), 9,17 (м, 1Н), 8,53 (д, 1Н), 7,83 (дд, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,36 (м, 4Н), 7,13 (м, 1Н), 7,03 (м, 2Н), 6,84 (дд, 1Н), 6,62 (дд, 1Н), 6,38 (м, 1Н), 6,12 (м, 1Н), 4,57 (м, 1Н), 3,54 (м, 2Н), 2,95 (м, 10Н), 2,71 (с, 2Н), 2,57 (м, 2Н), 2,15 (м, 6Н), 1,94 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 234

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил] бензамид

ПРИМЕР 234А

(S)-трет-бутил 1-метилпирролидин-3-илкарбамат

К смеси (S)-трет-бутил 1-метилпирролидин-3-илкарбамата (438 мг) в метаноле (10 мл) добавляли смесь 37% формальдегида в воде (0,53 мл) и борогидрид натрия (267 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрировали. Остаток растворяли в хлороформе (15 мл), промывали насыщенным соевым раствором и раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Указанное в заголовке соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 234В

(S)-1-метилпирролидин-3-амин

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 234А вместо соединения Примера 1А в Примере 1В.

ПРИМЕР 234С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил] бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 234В вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 310В вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 10,98 (с, 1Н), 8,38 (д, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 7,64 (дд, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,28 (м, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,89 (д, 1Н), 6,72 (д, 1Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,53 (дд, 1Н), 6,29 (т, 1Н), 6,15 (д, 1Н), 4,14 (шир.с, 1Н), 2,93 (м, 4Н), 2,71 (м, 4Н), 2,33 (м, 2Н), 2,27 (с, 3Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,61 (м, 1Н), 1,38 (т, 2Н), 1,24 (шир.с, 1Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 235

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[1-(3-фторпропил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-

5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 235А

4-(1-(3-фторпропил)пиперидин-4-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-фтор-3-йодпропан вместо
5 1,1,1-трифтор-4-йодбутана в Примере 210А.

ПРИМЕР 235В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[
(4-{[1-(3-фторпропил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-
5-илокси)бензамид

10 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 235А
вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 26С вместо соединения Примера
1Е в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,12 (с, 1Н), 10,89 (шир.с, 1Н), 8,48 (д,
1Н), 8,152 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,50 (д, 1Н), 7,34 (м, 4Н), 7,03 (м, 4Н), 6,83 (дд, 1Н), 6,63
15 (дд, 1Н), 6,37 (м, 1Н), 6,15 (д, 1Н), 3,71 (шир.с, 1Н), 3,01 (м, 4Н), 2,92 (м, 2Н), 2,72 (м, 2Н),
2,56 (м, 1Н), 2,30 (м, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (м, 5Н), 1,83 (м, 1Н), 1,68 (м, 2Н), 1,38 (м, 2Н),
1,24 (шир.с, 1Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 236

4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-(гидроксиметил)
20 пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)
амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 218Е
вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 2Н), 8,62 (с, 1Н), 8,58 (с, 1Н),
7,78 (д, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,39-7,42 (м, 2Н), 7,33 (д, 1Н), 7,14 (с, 1Н), 7,09 (д, 1Н), 7,04 (д,
1Н), 6,86 (д, 1Н), 6,62 (д, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,14 (с, 1Н), 4,46 (м, 1Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,17-3,25
(м, 8Н), 2,76 (шир.с, 2Н), 2,58 (шир.с, 2Н), 1,89-2,01 (м, 6Н), 1,80 (шир., 2Н), 1,29-1,38 (м,
2Н), 0,91 (с, 6Н).

ПРИМЕР 237

N-[(4-{[(4-аминотетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]
-4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-(гидроксиметил)
пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 237А

4-((4-аминотетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид
Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-(аминометил)тетрагидро-
2Н-пиран-4-амин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 237В

N-[(4-{[(4-аминотетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]
40 -4-[4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}-3-(гидроксиметил)
пиперазин-1-ил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 218Е
вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 237А вместо соединения Примера
1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,46 (с, 1Н), 11,19 (с, 1Н), 8,16 (д, 1Н),
8,51-8,55 (м, 1Н), 8,11 (с, 2Н), 7,88 (д, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,32-7,43 (м, 5Н), 7,15 (с, 1Н), 7,09
(д, 1Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,68 (с, 1Н), 6,40 (с, 1Н), 6,21 (с, 1Н), 3,81-3,82 (м, 2Н), 3,70-3,72 (м,
4Н), 3,10 (шир.с, 2Н), 2,02-2,09 (м, 2Н), 1,60-1,85 (м, 2Н), 1,66-1,73 (м, 2Н), 1,35-1,38 (м,

2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 238

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(1-гидроксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-(аминометил)циклогексано́л вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-о́ла с хлористоводородной кислотой в Примере 187В.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 2Н), 8,69 (т, 1Н), 8,60 (д, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,39-7,43 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,17 (д, 2Н), 7,14 (д, 1Н), 7,03 (д, 2Н), 6,87 (дд, 1Н), 6,65 (д, 1Н), 6,40 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 4,73 (с, 1Н), 3,03 (с, 4Н), 2,74 (с, 2Н), 2,12-2,18 (м, 6Н), 1,94 (с, 2Н), 1,54-1,58 (м, 4Н), 1,36-1,43 (м, 7Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 239

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 179А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,25 (с, 2Н), 8,57 (м, 1Н), 8,50 (д, 1Н), 7,70 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,28 (т, 1Н), 7,17 (д, 1Н), 7,05 (м, 3Н), 6,97 (т, 1Н), 6,71 (дд, 1Н), 6,42 (д, 1Н), 6,26 (м, 2Н), 3,58 (м, 4Н), 3,31 (с, 3Н), 3,05 (м, 4Н), 2,73 (с, 2Н), 2,17 (м, 6Н), 1,96 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 240

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 240А

4-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)-3-нитробензолсульфонамид
Указанное в заголовке соединение получали, используя (4-аминотетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 1F.

ПРИМЕР 240В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 240А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,14 (с, 2Н), 8,63 (д, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,39-7,43 (м, 2Н), 7,33-7,34 (м, 3Н), 7,18 (с, 1Н), 7,03 (д, 2Н), 6,87 (дд, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,40 (с, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 5,04 (т, 1Н), 3,67-3,72 (м, 4Н), 3,56 (т, 2Н), 3,02 (с, 4Н), 2,72 (шир., 2Н), 2,12-2,16 (м, 6Н), 1,94-2,01 (м, 3Н), 1,81-1,85 (м, 2Н), 1,36-1,39 (м, 2Н), 1,24 (м, 6Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 241

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 240А

вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 55B вместо соединения Примера 26C в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,26 (с, 2H), 8,55 (д, J=2,14 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,27-7,29 (м, 2H), 7,19 (д, 2H), 7,03 (д, 2H), 6,99 (т, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,44 (д, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,04 (т, 1H), 3,67-3,72 (м, 4H), 3,56 (т, 2H), 3,04 (с, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,12-2,17 (м, 6H), 1,95-2,01 (м, 5H), 1,80-1,85 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,24 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 242

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(2-гидрокси-1-тетрагидро-2H-пиран-4-илэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 2-амино-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этанол вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой в Примере 187B.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,18 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,57 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,23 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,88 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 5,03 (т, 1H), 3,83-3,87 (м, 2H), 3,56-3,73 (м, 4H), 3,26 (т, 2H), 3,03 (с, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,12-2,17 (шир.с, 4H), 1,58-1,62 (м, 2H), 1,36-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 243

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-{[3-нитро-4-(1-[2-(1H-пиразол-1-ил)этил]пиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил}бензамид

ПРИМЕР 243A

4-(1-(2-(1H-пиразол-1-ил)этил)пиперидин-4-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-(2-бромэтил)-1H-пиразол вместо 1,1,1-трифтор-4-йодбутана в Примере 210A. После концентрирования реакционной смеси указанное в заголовке соединение собирали путем фильтрования эфирной суспензии.

ПРИМЕР 243B

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-{[3-нитро-4-(1-[2-(1H-пиразол-1-ил)этил]пиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 243A вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 26C вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,25 (шир.с, 1H), 11,14 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,50 (д, 1H), 7,40 (м, 3H), 7,33 (д, 2H), 7,10 (м, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,83 (дд, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,38 (т, 1H), 6,22 (т, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,24 (т, 2H), 3,65 (шир.с, 1H), 3,02 (м, 4H), 2,78 (м, 6H), 2,27 (м, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,94 (м, 3H), 1,60 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,23 (шир.с, 1H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 244

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55B вместо соединения Примера 26C в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,26 (с, 2H), 8,61 (т, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,28 (т, 1H), 7,18 (д, 2H), 7,07 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,97 (т, 1H), 6,71 (дд, 1H), 6,43 (д, 1H), 6,28 (д, 1H), 6,26 (д, 1H), 5,04 (т, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,25-3,31 (м, 6H), 3,05 (с, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,14-2,18 (м, 6H), 1,87-1,90 (м, 2H), 1,61-1,63 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 245

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

ПРИМЕР 245A

4-(метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя метанамина вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина в Примере 1F.

ПРИМЕР 245B

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 245A вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,12 (м, 2H), 8,54 (м, 2H), 7,76 (м, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,35 (м, 4H), 7,06 (м, 3H), 6,85 (м, 2H), 6,63 (д, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,01 (м, 4H), 2,96 (д, 3H), 2,71 (с, 2H), 2,15 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 246

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-{[4-(метиламино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 245A вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 55B вместо соединения Примера 26C в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,32 (шир.с, 1H), 11,20 (шир.с, 1H), 8,54 (шир.с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,26 (м, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,94 (т, 1H), 6,87 (м, 1H), 6,67 (м, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,25 (м, 2H), 3,02 (м, 4H), 2,97 (д, 3H), 2,72 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 247

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-4-илокси)-N-{[4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 175E вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 7A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ м.д. 12,45 (с, 1H), 9,24 (д, 1H), 8,96 (т, 1H), 8,26 (дд, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,46 (м, 5H), 7,35 (т, 1H), 7,30 (д, 2H), 7,24 (д, 1H), 7,15 (т, 1H), 6,86 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,74 (м, 2H), 6,61 (д, 1H), 3,78 (т, 4H), 3,41 (кв., 1H), 3,31 (м, 2H), 2,94 (м, 4H), 2,34 (м, 6H), 2,24 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 1,72 (м, 2H), 1,15 (д, 3H).

ПРИМЕР 248

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 224D вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 8,60 (м, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,38 (м, 4H), 7,11 (м, 4H), 6,87 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,59 (д, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,28 (м, 6H), 3,03 (м, 2H), 2,72 (м, 2H), 2,18 (м, 3H), 1,87 (м, 3H), 1,53 (м, 5H), 1,26 (м, 7H).

ПРИМЕР 249

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-морфолин-4-илциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 249A

8-хлор-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-7-карбальдегид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-он вместо 4-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклогексанона в Примере 224A.

ПРИМЕР 249B

8-(4-хлорфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-7-карбальдегид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 249A вместо соединения Примера 224A в Примере 224B.

ПРИМЕР 249C

метил 2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((8-(4-хлорфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 249B вместо соединения Примера 224B в Примере 224C.

ПРИМЕР 249D

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((8-(4-хлорфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 249C вместо соединения Примера 224C в Примере 224D.

ПРИМЕР 249E

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((8-(4-хлорфенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 249D вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

ПРИМЕР 249F

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5-оксоциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонил)бензамид

Смесь соединения Примера 249E (20 мг) и п-толуолсульфоната пиридиния (16,8 мг) в ацетоне/H₂O (1:1, 3 мл) нагревали в микроволновой печи до 135°C в течение 8 минут.

Смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл), промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтрация и выпаривание растворителя давали продукт.

ПРИМЕР 249G

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-морфолин-4-илциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

К смеси соединения Примера 249F (120 мг) в дихлорметане (2 мл) и метаноле (0,5 мл) добавляли морфолин (37 мг) и комплекс 2-пиколин-боран (15,04 мг). Смесь

перемешивали в течение ночи. Смесь затем разбавляли дихлорметаном (200 мл) и промывали водным раствором NaHCO_3 , водой и насыщенным соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Остаток после выпаривания растворителя растворяли в дихлорметане и хроматографировали при помощи 0-10% 7н NH_3 в 5% растворе метанола в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,15 (с, 1H), 8,58 (м, 2H), 7,79 (дд, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,35 (м, 4H), 7,17 (м, 1H), 7,07 (м, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,58 (м, 5H), 3,01 (м, 5H), 2,63 (м, 6H), 2,10 (м, 14H), 1,61 (м, 3H), 1,26 (м, 3H).

ПРИМЕР 250

N-[(4-{[(1-аминоциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-(аминометил)циклогексанамина с 2-хлористоводородной кислотой вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой в Примере 187B.

^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,04 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,31-7,34 (м, 4H), 6,99-7,08 (м, 4H), 6,73 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,12 (д, 1H), 3,55 (д, 2H), 2,94 (с, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,14-2,17 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,50-1,64 (м, 8H), 1,36-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 251

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-(2-аминоэтил)пирролидин-2-он вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой в Примере 187B.

^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,17 (с, 1H), 8,58-8,60 (м, 2H), 7,84 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,87 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,53-3,56 (м, 2H), 3,45 (т, 2H), 3,39 (т, 2H), 3,04 (с, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,11-2,18 (м, 8H), 1,94 (с, 2H), 1,83-1,90 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 252

4-{4-[1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 252A

метил 2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-(1-(4'-хлорбифенил-2-ил)этил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175D, заменяя этил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-фторбензоат соединением Примера 26A.

ПРИМЕР 252B

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-(1-(4'-хлорбифенил-2-ил)этил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175E, заменяя соединение Примера 175D соединением 252A.

ПРИМЕР 252C

4-{-4-[1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175F, заменяя соединение Примера 175Е соединением Примера 252В.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,20 (с, 1Н), 11,16 (с, 1Н), 8,62 (т, 1Н), 8,58 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,48-7,54 (м, 2Н), 7,45 (д, 2Н), 7,35-7,41 (м, 3Н), 7,25-7,29 (м, 3Н), 7,15 (д, 1Н), 7,08-7,13 (м, 2Н), 6,86 (дд, 1Н), 6,63 (дд, 1Н), 6,38 (с, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,22-3,32 (м, 4Н), 3,00 (с, 4Н), 2,33 (с, 2Н), 2,18 (с, 2Н), 1,84-1,95 (м, 1Н), 1,56-1,66 (м, 2Н), 1,21-1,31 (м, 3Н), 1,16 (д, 3Н).

ПРИМЕР 253

4-(4-{1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 253А

1-(2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)этанол

К смеси соединения Примера 218А (3,52 г) в тетрагидрофуране (30 мл) медленно добавляли метилмагнийхлорид (3М в тетрагидрофуране, 7,08 мл) при -78°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и добавляли смесь лед-вода. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном, и органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, используя в качестве элюента 0-100% дихлорметана в гексане, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 253В

1-(2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)этанол

К смеси соединения Примера 253А (1,18 г) в дихлорметане (20 мл) медленно добавляли перйодинан Dess-Martin (2,457 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и разбавляли простым эфиром. Полученную смесь промывали водным раствором NaOH и водой. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, используя в качестве элюента 0-100% дихлорметана в гексане, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 253С

трет-бутил 4-(1-(2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)этил)пиперазин-1-карбоксилат

Соединение Примера 253В (2,06 г) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (2,92 г) обрабатывали изопропоксидом титана(IV) (4,59 мл) при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Добавляли цианоборогидрид натрия (0,493 г) в метаноле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и добавляли водный раствор NaOH. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (300 мл). Осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане и загружали на колонку с силикагелем, элюировали при помощи 0-25% этилацетата в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 253D

1-(1-(2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)этил)пиперазин

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175С, заменяя

соединение Примера 175В соединением Примера 253С.

ПРИМЕР 253Е

этил 2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-(1-(2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)этил)пиперазин-1-ил)бензоат

5 Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175D, заменяя этил 2-(1Н-индол-4-илокси)-4-фторбензоат и соединение Примера 175С соединением Примера 26А и соединением Примера 253D, соответственно.

ПРИМЕР 253F

10 2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-(1-(2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)этил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175Е, заменяя соединение Примера 175D соединением Примера 253Е.

ПРИМЕР 253G

15 4-(4-{1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 177, заменяя соединение Примера 26С соединением Примера 253F.

20 ¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,18 (с, 2Н), 8,62 (т, 1Н), 8,59 (д, 1Н), 7,81 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,38-7,44 (м, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,17 (д, 1Н), 7,11 (д, 1Н), 7,01 (д, 2Н), 6,87 (дд, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,40 (т, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,22-3,31 (м, 4Н), 3,02 (с, 4Н), 2,57-2,73 (м, 1Н), 2,23 (с, 4Н), 1,78-2,15 (м, 5Н), 1,57-1,65 (м, 2Н), 1,32-1,42 (м, 2Н), 1,19-1,31 (м, 2Н), 1,01 (д, 3Н), 0,91 (д, 6Н).

ПРИМЕР 254

25 4-(4-{1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

30 Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175F, заменяя соединение Примера 175Е и соединение Примера 1F соединением Примера 253F и соединением Примера 174А.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,15 (с, 1Н), 9,19 (с, 1Н), 8,54 (д, 1Н), 7,85 (дд, 1Н), 7,57 (д, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,37-7,41 (м, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,14 (д, 1Н), 7,01 (д, 2Н), 6,84 (дд, 1Н), 6,62 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,12 (д, 1Н), 2,81-3,04 (м, 10Н), 2,58-2,67 (м, 1Н), 2,29-2,45 (м, 5Н), 2,15-2,28 (м, 4Н), 1,92-2,13 (м, 3Н), 1,82 (д, 1Н), 1,29-1,41 (м, 2Н), 1,00 (д, 3Н), 0,91 (д, 6Н).

ПРИМЕР 255

4-{4-[(1R)-1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

40 Указанное в заголовке соединение получали путем разделения рацемической смеси соединения Примера 175F при помощи хиральной ВЭЖХ.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,31 (1Н, с), 11,25 (1Н, с), 8,62 (1Н, т), 8,50 (1Н, д), 7,68 (1Н, дд), 7,53 (2Н, д), 7,46 (2Н, д), 7,37 (1Н, т), 7,24-7,31 (4Н, м), 7,17 (1Н, д), 7,12 (1Н, дд), 7,07 (1Н, д), 6,96 (1Н, т), 6,69 (1Н, дд), 6,42 (1Н, д), 6,26 (2Н, с), 3,85 (2Н, дд), 3,21-3,33 (5Н, м), 3,01 (4Н, с), 2,29-2,39 (2Н, м), 2,15-2,22 (2Н, м), 1,83-1,94 (1Н, м), 1,57-1,68 (2Н, м), 1,22-1,31 (2Н, м), 1,17 (3Н, д).

ПРИМЕР 256

4-{4-[(1S)-1-(4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)этил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индол-4-илокси)

-N-(3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил)сульфонил)бензамид
 Указанное в заголовке соединение получали путем разделения рацемической смеси соединения Примера 175F при помощи хиральной ВЭЖХ.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,31 (1H, с), 11,25 (1H, с), 8,62 (1H, т),
 8,50 (1H, д), 7,68 (1H, дд), 7,53 (2H, д), 7,46 (2H, д), 7,37 (1H, т), 7,24-7,31 (4H, м), 7,17 (1H,
 д), 7,12 (1H, дд), 7,07 (1H, д), 6,96 (1H, т), 6,69 (1H, дд), 6,42 (1H, д), 6,26 (2H, с), 3,85 (2H,
 дд), 3,21-3,33 (5H, м), 3,01 (4H, с), 2,29-2,39 (2H, м), 2,15-2,22 (2H, м), 1,83-1,94 (1H, м),
 1,57-1,68 (2H, м), 1,22-1,31 (2H, м), 1,17 (3H, д).

ПРИМЕР 257

4-(4-{1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-(3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175F, заменяя соединение Примера 175E и соединение Примера 1F соединением Примера 253F и соединением Примера 7A.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,79 (т, 1H), 8,57 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H),
 7,51 (д, 1H), 7,37-7,44 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 7,01 (д, 2H), 6,85 (дд,
 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,60 (т, 4H), 3,43 (кв., 2H), 3,01 (с, 4H), 2,63 (д,
 1H), 2,33-2,47 (м, 6H), 2,22 (д, 4H), 1,94-2,15 (м, 3H), 1,75-1,86 (м, 3H), 1,32-1,40 (м, 2H),
 1,00 (д, 3H), 0,91 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

ПРИМЕР 258

4-(4-{1-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]этил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-(3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил)сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175F, заменяя соединение Примера 175E и соединение Примера 1F соединением Примера 253F и соединением Примера 173C.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,12 (с, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,19 (д, 1H),
 7,79 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,32-7,40 (м, 4H), 6,99-7,12 (м, 4H), 6,81 (дд, 1H), 6,60 (дд, 1H),
 6,37 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,92 (дд, 2H), 3,72 (с, 1H), 3,26-3,31 (м, 2H), 2,98 (с, 6H), 2,77 (с,
 1H), 2,54-2,66 (м, 3H), 2,15-2,30 (м, 4H), 1,94-2,14 (м, 5H), 1,73-1,87 (м, 3H), 1,57-1,68 (м,
 2H), 1,44-1,54 (м, 2H), 1,31-1,40 (м, 2H), 1,00 (д, 3H), 0,91 (д, 2H).

ПРИМЕР 259

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-[(циклогексилметил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 259А

4-(циклогексилметиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя циклогексилметиламин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 259В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-[(циклогексилметил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 259А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,10 (с, 1H), 8,53 (м, 1H), 8,52 (д, 1H),
 7,72 (дд, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,31 (дд, 1H), 7,26 (д, 2H), 7,08 (д, 1H), 6,99 (д, 1H),

6,96 (д, 2H), 6,80 (дд, 1H), 6,58 (дд, 1H), 6,32 (с, 1H), 6,07 (д, 1H), 3,18 (т, 2H), 2,96 (шир.м, 4H), 2,65 (д, 2H), 2,06 (шир.м, 6H), 1,87 (с, 2H), 1,63 (м, 4H), 1,56 (м, 2H), 1,30 (т, 2H), 1,11 (м, 2H), 0,91 (м, 3H), 0,85 (с, 6H).

ПРИМЕР 260

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-{[4-(морфолин-4-иламино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

ПРИМЕР 260А

4-(морфолиноамино)-3-нитробензолсульфонамид

10 Указанное в заголовке соединение получали, используя морфолин-4-амин вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189А.

ПРИМЕР 260В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-{[4-(морфолин-4-иламино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

15 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 260А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,28 (с, 1H), 9,25 (д, 1H), 8,39 (дд, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,52-7,56 (м, 2H), 7,40-7,46 (м, 3H), 7,09 (дд, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,54 (д, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,74 (д, 2H), 3,00-3,08 (м, 4H), 2,89 (д, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,24 (т, 2H), 2,08-2,15 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 261

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-3-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

25 Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175F, заменяя соединение Примера 175Е и соединение Примера 1F соединением Примера 26С и соединение Примера 180А, соответственно.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 2H), 8,45-8,70 (м, 2H), 7,80 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,79 (дд, 1H), 3,68-3,75 (м, 1H), 3,23-3,38 (м, 3H), 3,18 (дд, 1H), 3,03 (с, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,07-2,21 (м, 6H), 1,79-1,96 (м, 4H), 1,57-1,64 (м, 1H), 1,41-1,51 (м, 1H), 1,37 (т, 2H), 1,22-1,33 (м, 1H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 262

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-{[4-(морфолин-4-иламино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 260А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

40 ¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 12,45 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,17 (д, 1H), 8,27 (дд, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,45 (д, 2H), 7,39 (д, 1H), 7,05-7,13 (м, 3H), 6,71-6,81 (м, 3H), 6,67 (д, J=2,1 Гц, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,61-3,78 (м, 2H), 2,99-3,08 (м, 4H), 2,89 (д, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,25 (т, 2H), 2,08-2,16 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 263

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-{[3-нитро-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)фенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя тетрагидро-2H-пиран-4-амин

с хлористоводородной кислотой вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой в Примере 187B.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,15 (с, 2H), 8,57 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,37-7,40 (м, 3H), 7,32 (д, 2H), 7,12-7,16 (м, 2H), 7,22 (д, 2H), 6,84 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,85-3,87 (м, 2H), 3,45 (т, 2H), 3,02 (с, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,11-2,16 (м, 7H), 1,87-1,93 (м, 4H), 1,58-1,62 (м, 2H), 1,36 (т, 2H), 0,90 (с, 6H).

ПРИМЕР 264

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(3-метилоксетан-3-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя (3-метилоксетан-3-ил)метанамин вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой в Примере 187B.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,14 (с, 2H), 8,67 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,36-7,39 (м, 2H), 7,32 (д, 2H), 7,12-7,14 (м, 2H), 7,02 (д, 2H), 6,84 (дд, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,44 (д, 2H), 4,30 (д, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,01 (с, 4H), 2,70 (с, 2H), 2,11-2,15 (м, 7H), 1,93 (с, 3H), 1,36 (т, 2H), 0,90 (с, 6H).

ПРИМЕР 265

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метоксициклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-метоксициклогексанамин вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой в Примере 187B.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,16 (с, 2H), 8,83 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,37-7,41 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,10-7,14 (м, 2H), 7,03 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,24-3,25 (м, 5H), 3,03 (с, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,14-2,17 (м, 8H), 1,92 (м, 3H), 1,63-1,65 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 266

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[3-(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 187A вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида и 4-(3-аминопропил)тиоморфолин-1,1-диоксид вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189A.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,16 (с, 1H), 8,86 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (м, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,13 (м, 1H), 3,43 (м, 2H), 3,12 (м, 4H), 3,01 (м, 4H), 2,89 (м, 4H), 2,72 (м, 2H), 2,57 (т, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,94 (м, 2H), 1,78 (т, 2H), 1,37 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 267

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(2-оксопиперидин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 187A вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида и 1-(2-аминоэтил)пиперидин-2-он вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189A.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,12 (с, 1H), 8,61 (м, 1H), 8,52 (м, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,10 (м, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,81 (м, 1H), 6,61 (д, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,52 (м, 4H), 3,28 (т, 2H), 3,00 (м, 4H), 2,71 (м, 2H), 2,17 (м, 8H), 1,94 (м, 2H), 1,63 (м, 4H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 268

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида и 1-(2-аминоэтил)-2-имидазолидон вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189А.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,56 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,02 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (м, 1H), 6,39 (м, 2H), 6,15 (м, 1H), 3,51 (м, 2H), 3,39 (т, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,21 (т, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,72 (м, 2H), 2,14 (м, 6H), 1,93 (м, 2H), 1,37 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 269

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(2-пиридин-4-илэтил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-(2-аминоэтил)пиридин вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А, за исключением того, что полученное вещество очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Phenomenex Luna C8(2) 5 мкм 100Å AXIA (30 мм × 75 мм). Использовали градиент ацетонитрила и 0,1%

трифторуксусной кислоты в воде, при скорости потока 50 мл/минута (0-0,5 мин 10% ацетонитрила, 0,5-6,0 мин линейный градиент 10-100% ацетонитрила, 6,0-7,0 мин 100% ацетонитрила, 7,0-8,0 мин линейный градиент 100-10% ацетонитрила) для выделения указанного в заголовке соединения в виде бис-соли трифторуксусной кислоты.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,45 (шир.с, 1H), 11,18 (шир.с, 1H), 8,77 (д, 2H), 8,61 (т, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,84 (д, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,43-7,37 (м, 4H), 7,22 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,08 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,38 (т, 1H), 6,22 (д, 1H), 3,77 (кв., 2H), 3,68-3,54 (м, 4H), 3,27 (м, 2H), 3,16 (т, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 2,01 (д, 2H), 1,45 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 270

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(4-морфолин-4-ил-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида и морфолин вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189А, за исключением того, что неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки C18, 250×50 мм, 10 микрон, и элюировали с использованием градиента 20-100% CH₃CN vs. 0,1% трифторуксусной кислоты в воде, с получением указанного в заголовке соединения в виде трифторацетатной соли. Соль растворяли в дихлорметане (6 мл) и промывали 50% водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,24 (д, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,02 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H),

6,64 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,69 (т, 4H), 3,13 (т, 4H), 3,03 (шир.с, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,19 (шир.с, 4H), 2,14 (шир.т, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 271

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-{[4-(4-метоксипиперидин-1-ил)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида и 4-метокси-пиперидин вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189А, за исключением того, что неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки C18, 250×50 мм, 10 микрон, и элюировали с использованием градиента 20-100% CH₃CN vs. 0,1%

трифторуксусной кислоты в воде, с получением продукта в виде трифторацетатной соли. Соль растворяли в дихлорметане (6 мл) и промывали 50% водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,22 (д, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,25 (м, 2H), 3,00 (м, 6H), 2,73 (с, 2H), 2,18 (шир.с, 4H), 2,13 (шир.т, 2H), 1,94 (с, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,56 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 272

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-пирролидин-1-илциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя пирролидин вместо морфолина в Примере 249G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,04 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,42 (м, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,32 (м, 2H), 7,09 (д, 2H), 7,00 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,32 (д, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,83 (м, 3H), 3,06 (м, 15H), 2,23 (м, 6H), 1,84 (м, 6H), 1,62 (м, 4H), 1,24 (м, 3H).

ПРИМЕР 273

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(3-оксопиперазин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 273А

3-нитро-4-[2-(3-оксо-пиперазин-1-ил)этиламино]бензолсульфонамид

4-(2-Амино-этил)пиперазин-2-он (5,51 г) и триэтиламин (9,07 мл, 6,59 г) добавляли к 1,4-диоксану (100 мл), N,N-диметилацетамиду (20 мл) и воде (10 мл) и смешивали вплоть до растворения. Добавляли 4-хлор-3-нитробензолсульфонамид (7,00 г) и смесь нагревали до 90°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенное вещество очищали путем перекристаллизации из 20% метанола в дихлорметане с последующей промывкой перекристаллизованного твердого вещества при помощи 10% метанола в дихлорметане с последующей промывкой 100% дихлорметаном.

ПРИМЕР 273В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(3-оксопиперазин-1-ил)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 273А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,15 (шир.с, 1H), 8,73 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,76 (шир.с, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,06-7,01 (м, 3H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,38 (т, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,48 (кв., 2H), 3,17 (м, 2H), 3,04 (м, 6H), 2,72 (шир.с, 2H), 2,70-2,62 (м, 2H), 2,16 (м, 8H), 1,95 (шир.с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 274

4-[4-({4'-хлор-4-[2-(диметиламино)этокси]-1,1'-бифенил-2-ил}метил)пиперазин-1-ил]-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 125D вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 174А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 11,33 (с, 1H), 9,55 (д, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,55 (м, 5H), 7,35 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,19 (дд, 2H), 6,96 (м, 2H), 6,73 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,33 (м, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,37 (м, 2H), 3,53 (м, 8H), 3,30 (м, 8H), 3,23 (м, 4H), 2,90 (с, 6H), 2,84 (с, 3H).

ПРИМЕР 275

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(1,1-диоксидотетрагидротиен-3-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида и гидрохлорид (1,1-диоксидотетрагидротиен-3-ил)метиламина вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189А.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 8,72 (т, 1H), 8,59 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,16 (м, 2H), 7,03 (д, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,55 (т, 2H), 3,28 (м, 1H), 3,23 (м, 1H), 3,05 (м, 5H), 2,91 (м, 1H), 2,74 (м, 3H), 2,27 (м, 1H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,86 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,91 (с, 6H).

ПРИМЕР 276

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1,1-диоксидотетрагидротиен-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида и 1,1-диоксидотетрагидротиене-3-иламин вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189А.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,20 (шир.с, 1H), 11,15 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,86 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,19 (д, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,63 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,37 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 3,03 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,57 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,91 (с, 6H).

ПРИМЕР 277

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]-3-(трифторметил)}

фенил]сульфонил}бензамид

ПРИМЕР 277А

4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)-3-(трифторметил)бензолсульфонамид

Смесь 4-фтор-3-(трифторметил)бензолсульфонамид (1,056 г), (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина (0,5 г) и N,N-диизопропилэтиламина (1,68 г) в безводном диметилсульфоксиде (15 мл) нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 277В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)-3-(трифторметил)фенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 277А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,22 (с, 1Н), 11,20 (с, 1Н), 7,91 (д, 1Н), 7,76 (дд, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,41 (м, 4Н), 7,20 (м, 1Н), 7,08 (д, 2Н), 6,88 (м, 2Н), 6,70 (дд, 1Н), 6,58 (м, 1Н), 6,42 (м, 1Н), 6,19 (м, 1Н), 3,83 (м, 2Н), 3,56 (м, 4Н), 3,25 (м, 4Н), 3,15 (м, 2Н), 2,99 (м, 2Н), 2,74 (м, 2Н), 2,18 (м, 2Н), 2,02 (м, 2Н), 1,84 (м, 1Н), 1,57 (м, 2Н), 1,44 (м, 2Н), 1,19 (м, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 278

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-[2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил]-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Смесь соединения Примера 187А (0,079 г), дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфина (0,016 г) и ацетата палладия (0,0045 г) в тетрагидрофуране (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. К этой смеси добавляли бромид (2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил)цинка(II) (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли и остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Желаемые фракции объединяли и органический растворитель частично удаляли. Полученную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, экстрагировали этилацетатом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,14 (с, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 7,55 (шир.с, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,33-7,39 (м, 4Н), 7,08 (шир.с, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,83 (дд, 1Н), 6,62 (д, 1Н), 6,38 (с, 1Н), 6,15 (д, 1Н), 4,85 (т, 1Н), 3,87-3,89 (м, 2Н), 3,76-3,79 (м, 2Н), 3,04 (с, 4Н), 2,91-2,94 (м, 2Н), 2,11-2,15 (м, 4Н), 1,88-1,91 (с, 4Н), 1,39 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 279

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}бензамид

ПРИМЕР 279А

3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)бензолсульфонамид
(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол (2,0 г) в тетрагидрофуране (20 мл) обрабатывали при помощи 60% NaN (1,377 г). Смесь перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. К этой смеси порциями добавляли 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид

(2,84 г). Реакционную смесь перемешивали еще в течение 2 часов. Смесь выливали в воду, нейтрализовали 10% раствором HCl и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 20%-60% этилацетата в гексане.

ПРИМЕР 279В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[3-нитро-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 279А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,16 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,05 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,41 (м, 3H), 7,34 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,08 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,04 (с, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,12-2,22 (м, 4H), 1,95 (шир.с, 2H), 1,64 (дд, 2H), 1,36-1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 280

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-{[2-(3-оксопиперазин-1-ил)этил]амино}фенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 273А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,24 (шир.с, 1H), 8,72 (т, 1H), 8,51 (д, 1H), 7,76 (шир.с, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,97 (т, 2H), 6,70 (дд, 1H), 6,43 (д, 1H), 6,28-6,23 (м, 2H), 3,48 (кв., 2H), 3,17 (м, 2H), 3,04 (м, 6H), 2,70 (шир.с, 2H), 2,68-2,63 (м, 2H), 2,16 (м, 8H), 1,95 (шир.с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 281

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида и гидрохлорид 4-амино-1-метилпирролидин-2-она вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189А, за исключением того, что неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки C18, 250×50 мм, 10 микрон, и элюировали с использованием градиента 20-100% CH₃CN vs. 0,1% трифторуксусной кислоты в воде, с получением продукта в виде трифторацетатной соли. Соль растворяли в дихлорметане (6 мл) и промывали 50% водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,14 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,34 (шир.д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,11 (с, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,83 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,45 (м, 1H), 3,80 (дд, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,02 (шир.с, 4H), 2,81 (дд, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,71 (с, 2H), 2,40 (дд, 1H), 2,15 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 282

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

5 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида и гидрохлорид 5-амино-1-метилпиперидин-2-она вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189А, за исключением того, что неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки С18, 250×50 мм, 10 микрон, и элюировали с использованием градиента 20-100% CH_3CN vs. 0,1% трифторуксусной кислоты в воде, с получением продукта в виде трифторацетатной соли. Соль растворяли в дихлорметане (6 мл) и промывали 50% водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

15 ^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,16 (с, 1Н), 8,58 (д, 1Н), 8,31 (шир.д, 1Н), 7,85 (дд, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,39 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,25 (д, 1Н), 7,14 (с, 1Н), 7,03 (д, 2Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,64 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,14 (с, 1Н), 4,22 (м, 1Н), 3,57 (дд, 1Н), 3,02 (шир.с, 4Н), 2,84 (м, 1Н), 2,83 (с, 3Н), 2,72 (с, 2Н), 2,36 (м, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 2,05 (м, 2Н), 1,94 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

20 ПРИМЕР 283

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-(пиперидин-1-иламино)фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 283А

3-нитро-4-(пиперидин-1-иламино)бензолсульфонамид

25 Указанное в заголовке соединение получали, используя пиперидин-1-амин вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина в Примере 1F.

ПРИМЕР 283В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-(пиперидин-1-иламино)фенил}сульфонил)бензамид

30 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 283А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,27 (шир.с, 1Н), 11,33 (с, 1Н), 9,14 (с, 1Н), 8,48 (д, 1Н), 7,66 (дд, 1Н), 7,52 (т, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,29 (т, 1Н), 7,19 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,97 (т, 1Н), 6,71 (дд, 1Н), 6,41 (д, 1Н), 6,28 (м, 2Н), 3,05 (м, 4Н), 2,78 (м, 6Н), 2,17 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,67 (м, 6Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 284

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-(пиперидин-1-иламино)фенил}сульфонил)бензамид

40 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 283А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,28 (с, 1Н), 11,11 (с, 1Н), 9,02 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,52 (м, 2Н), 7,35 (м, 4Н), 7,07 (м, 3Н), 6,82 (м, 1Н), 6,60 (м, 1Н), 6,36 (м, 1Н), 6,14 (м, 1Н), 2,99 (м, 4Н), 2,75 (м, 6Н), 2,16 (м, 6Н), 1,99 (м, 2Н), 1,94 (м, 2Н), 1,64 (м, 4Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 285

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-

5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 285А

4-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбальдегид

5 4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-карбальдегид (0,500 г), 4-хлорфенилбороновую кислоту (0,455 г), тетрабутиламмонийбромид (0,853 г), карбонат калия (0,914 г) и ацетат палладия (0,030 г) перемешивали вместе в 5 мл воды и нагревали до 45°C. После перемешивания в течение 2,5 часов, реакционную смесь разбавляли этилацетатом (75 мл) и промывали водой (25 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, 10 фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества. Твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле (SF40-80), элюировали с использованием градиента от 5% до 25% этилацетата/гексан в течение 30 минут.

ПРИМЕР 285В

15 метил 2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 285А вместо 4'-хлорбифенил-2 карбоксальдегида и метил 2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(пиперазин-1-ил)бензоат вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 285С

20 2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 285В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 285D

25 2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 285С вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

30 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,30 (с, 1H), 8,85 (д, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,12 (дд, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,36-7,22 (м, 6H), 6,97 (дд, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,53 (д, 2H), 6,08 (с, 1H), 4,08-3,98 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,33-3,19 (м, 2H), 3,08 (с, 4H), 2,38 (с, 4H), 1,98 (д, 1H), 1,72 (с, 2H), 1,52-1,33 (м, 2H).

ПРИМЕР 286

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 286А

40 4-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя (3-метилоксетан-3-ил)метанол вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола в Примере 279А.

ПРИМЕР 286В

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 286А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,08 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,92 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,34 (м, 3H), 7,25 (м, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,91 (м, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,59 (м, 1H), 6,35 (м, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,13 (м, 2H), 2,98 (м, 4H), 2,72 (м, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,94 (м, 2H), 1,36 (м, 5H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 287

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 287A

3-нитро-4-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метиламино)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя (тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метанамин гидрохлорид вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 287B

3-нитро-4-((1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метиламино)бензолсульфонамид

Соединение Примера 287A (150 мг) суспендировали в метаноле (5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, с последующим добавлением OXONE® (220 мг) в воде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов.

Осадок фильтровали и промывали раствором Na₂S₂O₃ и водой. Твердое вещество сушили в вакуумной печи в течение ночи и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 287C

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 287B вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 8,69 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,03 (д, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,13 (м, 1H), 3,38 (м, 4H), 3,05 (м, 6H), 2,73 (м, 2H), 2,11 (м, 8H), 1,95 (м, 3H), 1,67 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,90 (с, 6H).

ПРИМЕР 288

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1,3-тиазол-5-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя тиазол-5-илметанамин с хлористоводородной кислотой вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой в Примере 187B.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,18 (с, 2H), 9,13 (т, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,39-7,42 (с, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,91 (д, 2H), 3,03 (с, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,12-2,18 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 289

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-{{3-нитро-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)фенил}сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 279A

вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 55B вместо соединения Примера 26C в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,25 (с, 1H), 8,21 (д, J=2,14 Гц, 1H), 7,95 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,33-7,38 (м, 3H), 7,28 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,97 (т, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,27-6,29 (м, 2H), 4,08 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,80 (с, 2H), 2,24 (шир.с, 2H), 2,12-2,16 (м, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,65 (дд, 2H), 1,37-1,40 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 290

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-(3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил)сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 290A

2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енкарбальдегид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 253B, заменяя соединение Примера 253A соединением Примера 19C.

ПРИМЕР 290B

трет-бутил 4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1A, заменяя соединение Примера 27C соединением Примера 290A.

ПРИМЕР 290C

1-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1B, заменяя соединение Примера 1A соединением Примера 290B.

ПРИМЕР 290D

этил 2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 20D, заменяя соединение Примера 20A и соединение Примера 20C соединением Примера 26A и соединением Примера 290C, соответственно.

ПРИМЕР 290E

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1E, заменяя соединение Примера 1D соединением Примера 290D.

ПРИМЕР 290F

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175F, заменяя соединение Примера 175E соединением Примера 290E.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 2H), 8,62 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,43 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,07 (д, 3H), 6,86 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,23-3,31 (м, 4H), 3,02 (с, 4H), 2,68 (с, 2H), 2,17 (д, 6H), 1,85-1,95 (м, 3H), 1,61 (д, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,20-1,30 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 291

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-(3-нитро-4-[(2-тетрагидро-2Н-пиран-4-илэтил)амино]фенил)сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 291А

3-нитро-4-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этиламино)бензолсульфонамид
Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1F, заменяя (тетрагидропиран-4-ил)метиламин 2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этанамином.

ПРИМЕР 291В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-(3-нитро-4-[(2-тетрагидро-2Н-пиран-4-илэтил)амино]фенил)сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175F, заменяя соединение Примера 175E и соединение Примера 1F соединением Примера 26С и соединением Примера 291А, соответственно.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,16 (с, 2Н), 8,57 (д, 1Н), 8,53 (т, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,37-7,42 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,14 (д, 1Н), 7,01-7,05 (м, 3Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,64 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 3,83 (дд, 2Н), 3,41 (кв., 2Н), 3,23-3,30 (м, 2Н), 3,02 (с, 4Н), 2,71 (с, 2Н), 2,08-2,21 (м, 6Н), 1,94 (с, 2Н), 1,52-1,67 (м, 5Н), 1,37 (т, 2Н), 1,14-1,25 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 292

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(трифторметокси)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 292А

3-нитро-4-(2-(трифторметокси)этиламино)бензолсульфонамид
Указанное в заголовке соединение получали, используя пиперидин-1-амин вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина в Примере 1F.

ПРИМЕР 292В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(трифторметокси)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 292А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,07 (с, 1Н), 8,36 (м, 2Н), 7,72 (дд, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,19 (м, 1Н), 7,05 (м, 3Н), 6,91 (м, 2Н), 6,59 (д, 1Н), 6,21 (м, 3Н), 4,28 (т, 2Н), 3,72 (кв., 2Н), 2,94 (м, 4Н), 2,71 (с, 2Н), 2,15 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 293

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 293А

4-(2-(2-метоксиэтокси)этиламино)-3-нитробензолсульфонамид
Указанное в заголовке соединение получали, используя 2-(2-метоксиэтокси)этанамином вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина в Примере 1F.

ПРИМЕР 293В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 293А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,28 (с, 1Н), 11,23 (с, 1Н), 8,59 (м, 1Н), 8,50 (д, 1Н), 7,70 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,28 (т, 1Н), 7,17 (д, 1Н), 7,05 (м, 3Н), 6,96 (т, 1Н), 6,71 (дд, 1Н), 6,42 (д, 1Н), 6,26 (м, 2Н), 3,67 (т, 2Н), 3,56 (м, 4Н), 3,45 (м, 2Н), 3,22 (с, 3Н), 3,04 (м, 4Н), 2,74 (с, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 294

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(4-{[3-(метилсульфонил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 294А

4-(3-(метилтио)пропиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 3-(метилтио)пропан-1-амин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 294В

4-(3-(метилсульфонил)пропиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Соединение Примера 294А (150 мг) суспендировали в безводном дихлорметане (5 мл) и добавляли мета-хлорпероксибензойную кислоту (848 мг) при 0°С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Мутную суспензию фильтровали. Твердое вещество промывали водным раствором Na₂S₂O₃, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и водой. Твердое вещество сушили и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 294С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(4-{[3-(метилсульфонил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 294В вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,25 (м, 1Н), 8,65 (т, 1Н), 8,51 (д, 1Н), 7,69 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,28 (м, 1Н), 7,18 (м, 1Н), 7,05 (м, 3Н), 6,97 (м, 1Н), 6,70 (дд, 1Н), 6,42 (д, 1Н), 6,26 (м, 2Н), 3,55 (м, 2Н), 3,23 (т, 2Н), 3,05 (т, 4Н), 2,98 (с, 3Н), 2,76 (м, 2Н), 2,18 (м, 6Н), 2,02 (м, 2Н), 1,96 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 295

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[3-(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 337А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида и 4-(3-аминопропил)тиоморфолин-1,1-диоксид вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189А.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,23 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 8,48 (д, 1Н), 7,72 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,26 (т, 1Н), 7,15 (д, 1Н), 6,99 (м, 4Н), 6,67 (дд, 1Н),

6,40 (д, 1H), 6,24 (м, 2H), 3,42 (кв., 2H), 3,11 (м, 4H), 3,01 (м, 4H), 2,90 (м, 4H), 2,72 (м, 2H), 2,56 (т, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 296

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-{[3-нитро-4-(2-тетрагидро-2H-пиран-4-илэтил)фенил]сульфонил}бензамид

ПРИМЕР 296A

бромид (2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)цинка(II)

25-мл круглодонную колбу сушили при 120°C в течение 6 часов. Ее охлаждали при помощи потока сухого N₂. В эту колбу загружали цинк (0,508 г). Колбу нагревали при 70°C в условиях высокого вакуума в течение 30 минут. После того, как колбу снова заполняли N₂, добавляли йод (0,033 г) и N,N-диметилацетамид (5,2 мл) и полученную смесь перемешивали вплоть до исчезновения красного цвета йода. Затем к указанной выше смеси добавляли 4-(2-бромэтил)тетрагидро-2H-пиран (1,0 г) через шприц.

Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 12 часов при 70°C. После охлаждения реакционную смесь использовали непосредственно на следующей стадии.

ПРИМЕР 296B

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-{[3-нитро-4-(2-тетрагидро-2H-пиран-4-илэтил)фенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 296A вместо бромида (2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил)цинка(II) в Примере 278.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,15 (с, 2H), 8,38 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,40 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,12 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,82 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,24-3,29 (м, 4H), 3,06 (с, 4H), 2,83-2,86 (м, 3H), 2,27 (шир.с, 2H), 2,12-2,14 (м, 4H), 1,96 (с, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,46-1,62 (м, 6H), 1,37-1,40 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 297

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-(1,4-диоксан-2-илметокси)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 297A

4-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

(1,4-Диоксан-2-ил)метанол (380 мг) в тетрагидрофуране (30 мл) обрабатывали гидридом натрия (60%) (245 мг) при комнатной температуре в течение 30 минут.

Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (675 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и добавляли еще одну порцию гидрида натрия (60%, 245 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и гасили ледяной водой (3 мл).

Мутную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток растирали в порошок с метанолом с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 297B

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-(1,4-диоксан-2-илметокси)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175F, заменяя соединение Примера 175E и соединение Примера 1F соединением Примера 26C и соединением Примера 297A, соответственно.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,16 (с, 2H), 8,39 (д, 1H), 8,06 (дд, 1H),

7,51 (д, 1H), 7,38-7,43 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,20-4,28 (м, 2H), 3,85-3,91 (м, 1H), 3,82 (дд, 1H), 3,74-3,78 (м, 1H), 3,59-3,69 (м, 2H), 3,40-3,51 (м, 2H), 3,05 (с, 4H), 2,78 (с, 2H), 2,23 (с, 4H), 2,14 (с, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

5 ПРИМЕР 298

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

10 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 293А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 11,15 (с, 1H), 8,59 (м, 2H), 7,80 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,36 (м, 4H), 7,15 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,67 (т, 2H), 3,56 (м, 4H), 3,44 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,03 (м, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

15 ПРИМЕР 299

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(1,1-диоксидотетрагидротиен-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид

20 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 337А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида и 1,1-диоксидотетрагидротиен-3-амин вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189А.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,35 (с, 1H), 11,23 (с, 1H), 8,49 (м, 2H), 7,78 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,04 (д, 1H), 6,97 (м, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,26 (м, 2H), 4,63 (м, 1H), 3,64 (дд, 1H), 3,37 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 3,05 (м, 4H), 2,74 (м, 2H), 2,58 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 300

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[2-(трифторметокси)этил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 292А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

35 ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (м, 2H), 8,64 (т, 1H), 8,59 (д, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,16 (м, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,31 (т, 2H), 3,78 (кв., 2H), 3,04 (м, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,17 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 301

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 301А

3-нитро-4-((1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метиламино)бензолсульфонамид

45 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 287А вместо соединения Примера 294А в Примере 294В.

ПРИМЕР 301В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]

-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 301А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,26 (с, 1Н), 8,68 (т, 1Н), 8,51 (д, 1Н), 7,73 (дд, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,29 (м, 1Н), 7,19 (д, 1Н), 7,12 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,99 (м, 1Н), 6,70 (дд, 1Н), 6,46 (д, 1Н), 6,26 (м, 2Н), 3,38 (т, 2Н), 3,09 (м, 8Н), 2,75 (м, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 2,07 (м, 2Н), 1,95 (м, 3Н), 1,70 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,91 (с, 6Н).

ПРИМЕР 302

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-[(2,2-дифторэтил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 302А

4-(2,2-дифторэтиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 2,2-дифторэтанамина вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина в Примере 1F.

ПРИМЕР 302В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-[(2,2-дифторэтил)амино]-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 302А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,22 (с, 1Н), 11,05 (с, 1Н), 8,46 (м, 2Н), 7,76 (м, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,33 (м, 4Н), 7,05 (м, 4Н), 6,76 (м, 1Н), 6,57 (д, 1Н), 6,34 (м, 1Н), 6,14 (м, 1Н), 3,89 (м, 2Н), 2,97 (м, 4Н), 2,71 (с, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 303

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-(4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил)сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 163А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,28 (м, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 7,78 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,29 (м, 2Н), 7,20 (д, 1Н), 7,01 (м, 4Н), 6,70 (дд, 1Н), 6,45 (д, 1Н), 6,27 (м, 2Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,26 (т, 4Н), 3,05 (м, 4Н), 2,75 (м, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (м, 2Н), 1,84 (м, 1Н), 1,55 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 1,23 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 304

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-(4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил)сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 163А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,46 (с, 1Н), 11,20 (с, 1Н), 9,23 (с, 1Н), 8,19 (д, 1Н), 7,90 (дд, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,41 (м, 4Н), 7,33 (м, 1Н), 7,17 (д, 1Н), 6,86 (дд, 1Н), 6,70 (дд, 1Н), 6,41 (м, 1Н), 6,21 (д, 1Н), 3,84 (дд, 2Н), 3,57 (м, 4Н), 3,26 (м, 6Н), 3,00 (м, 2Н), 2,74 (с, 2Н), 2,18 (с, 2Н), 2,01 (с, 2Н), 1,83 (м, 1Н), 1,54 (м, 2Н), 1,45 (т, 2Н), 1,23 (м, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 305

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4,4-дифторциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4,4-дифторциклогексанамина с хлористоводородной кислотой вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой в Примере 187В.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,16 (с, 2Н), 8,59 (д, 1Н), 8,25 (д, 1Н), 7,84 (дд, 1Н), 7,50 (д, 2Н), 7,39-7,41 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,15-7,18 (м, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 3,86 (д, 1Н), 3,04 (с, 4Н), 2,74 (с, 2Н), 1,95-2,18 (м, 14Н), 1,69-1,73 (м, 2Н), 1,38 (д, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 306

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 306А

1,6-диоксаспиро[2,5]октан-2-карбонитрил

Смесь дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-она (10,0 г) и 2-хлорацетонитрила (7,55 г) в трет-бутаноле (10 мл) обрабатывали 1,0н раствором трет-бутоксид калия (100 мл) по каплям в течение 20 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и 10% HCl (20 мл). Реакционную смесь концентрировали до одной трети от исходного объема и экстрагировали простым диэтиловым эфиром четыре раза. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 20-40% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 306В

2-(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-гидроксиацетонитрил

Соединение Примера 306А (11,5 г) растворяли в дихлорметане (40 мл) в полипропиленовом сосуде. Сосуд охлаждали до 0°C. К этой смеси медленно добавляли 70% раствор фтористого водорода в пиридине (10,31 мл). Смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 3 часов и перемешивали в течение 24 часов.

Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃. Использовали дополнительное количество твердого NaHCO₃ для нейтрализации смеси, осторожно добавляя до прекращения образования пузырьков. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата три раза (каждый раз по 150 мл). Объединенные органические слои промывали 1% раствором HCl, насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением желаемого соединения, которое использовали непосредственно в следующей реакции.

ПРИМЕР 306С

(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол

Соединение Примера 306В (11,78 г) в 2-пропаноле (150 мл) и воде (37,5 мл) охлаждали до 0°C. К этой смеси добавляли борогидрид натрия (4,2 г). Смесь перемешивали и давали нагреться до комнатной температуры в течение 3 часов. Реакцию гасили ацетоном и перемешивали еще в течение 1 часа. Прозрачную жидкость отделяли от твердого

вещества путем декантирования. Использовали дополнительное количество этилацетата для промывки твердого вещества и затем его сливали. Объединенный органический раствор концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 20-40% этилацетата в гексане, с получением

5 указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 306D

4-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 306C вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола в Примере 279A.

10 ПРИМЕР 306E

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-{[4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид

15 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 306D вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 55B вместо соединения Примера 26C в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,24 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,98 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,97 (т, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,26-6,28 (м, 2H), 4,38 (д, 2H), 3,76-3,80 (м, 2H), 3,57-3,62 (м, 2H), 3,06 (с, 4H), 2,80 (с, 2H), 2,24 (шир.с, 2H), 2,15-2,25 (м, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,82-1,89 (м, 4H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

20

ПРИМЕР 307

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

25

ПРИМЕР 307A

4-(4-хлорфенил)-2-фтор-5-метилпиридин

Смесь 2-фтор-4-йод-5-метилпиридина (1,9 г), 4-хлорфенилбороновой кислоты (1,504 г), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,463 г) и карбоната натрия (2,55 г) в этаноле (20 мл), воде (10 мл) и толуоле (10 мл) нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, и водные слои экстрагировали дополнительным количеством этилацетата три раза. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 5% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения.

30

35

ПРИМЕР 307B

5-(бромметил)-4-(4-хлорфенил)-2-фторпиридин

Смесь соединения Примера 307A (1,2 г), N-бромсукцинимид (1,06 г) и AIBN (азобисизобутиронитрил) (0,178 г) в CCl₄ (30 мл) нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 6 часов. После охлаждения твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и загружали на колонку с силикагелем, используя в качестве элюента 3% этилацетата в гексане, с получением указанного в

45

ПРИМЕР 307C

трет-бутил 4-((4-(4-хлорфенил)-6-фторпиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

Смесь соединения Примера 307B (1,24 г), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (0,768

г) и карбоната калия (0,570) в N,N-диметилформамиде (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата три раза. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 10% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 307D

трет-бутил 4-((4-(4-хлорфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

Смесь соединения Примера 307C (1,6 г) и 5% HCl (20 мл) в тетрагидрофуране (20 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель удаляли досуха. Это твердое вещество снова растворяли и добавляли к тетрагидрофурану (50 мл). К этой смеси добавляли BOC_2O (ди-трет-бутил-дикарбонат) (1,118 г), триэтиламин (0,72 мл) и 4-диметиламинопиридин (1,4 г). Растворитель удаляли, и остаток распределяли между водой и этилацетатом. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Органические слои сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, используя в качестве элюента 20-100% ацетонитрила/вода с 0,1% трифторуксусной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 307E

трет-бутил 4-((4-(4-хлорфенил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

Соединение Примера 307D (0,404 г) в N,N-диметилформамиде (5 мл) обрабатывали 60% гидридом натрия (0,24 г) при комнатной температуре. К этой смеси добавляли 2-йодпропан (0,204 г). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, и водные слои экстрагировали дополнительным количеством этилацетата три раза. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 10% этилацетата в гексане с получением соединения Примера 307E и соединения Примера 307F.

ПРИМЕР 307F

трет-бутил 4-((4-(4-хлорфенил)-6-изопропоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

Это соединение выделяли в виде побочного продукта в процессе получения соединения Примера 307E.

ПРИМЕР 307G

4-(4-хлорфенил)-1-изопропил-5-(пиперазин-1-илметил)пиридин-2(1H)-он

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 307E вместо соединения Примера 1A в Примере 1B.

ПРИМЕР 307H

этил 2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 307G вместо соединения Примера 20C и соединение Примера 26A вместо соединения Примера 20A в Примере 20D.

ПРИМЕР 307I

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 307H вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 307J

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 307I вместо соединения Примера 26C в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,07 (с, 1H), 8,62 (т, 1H), 8,59 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52-7,53 (м, J, 3H), 7,38-7,45 (м, 4H), 7,15 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,87 (дд, 1H), 6,68 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 6,17 (д, 1H), 5,01-5,06 (м, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,24-3,31 (м, 6H), 3,09 (с, 2H), 3,00 (с, 4H), 2,26 (м, 4H), 2,09 (м, 2H), 1,60-1,63 (м, 2H), 1,30 (д, 6H).

ПРИМЕР 308

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]карбонил}фенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 308A

4-сульфамоил-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензамид

4-Сульфамоилбензойную кислоту (201 мг), (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин (144 мг), гидрат 1-гидроксibenзотриазола (230 мг) и гидрохлорид 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида (288 мг) объединяли в ацетонитриле. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердые вещества отфильтровывали и реакционную смесь концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией, элюируя с использованием градиента 2% метанола/дихлорметан до 10% метанола/дихлорметан.

ПРИМЕР 308B

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]карбонил}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 308A вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 26C вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,19 (с, 1H), 8,57 (т, 1H), 7,94 (м, 4H), 7,48 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,40 (т, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,21 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,88 (дд, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,42 (т, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,84 (дд, 2H), 3,26 (м, 2H), 3,16 (т, 2H), 3,03 (шир.с, 4H), 2,74 (шир.с, 2H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,79 (м, 1H), 1,59 (д, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,19 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 309

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 309A

4-(2-метоксиэтиламино)-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 159С вместо 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида и 2-метоксиэтиламин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 309В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 309А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,26 (с, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,29 (т, 1Н), 7,24 (м, 1Н), 7,19 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,99 (м, 3Н), 6,70 (дд, 1Н), 6,44 (д, 1Н), 6,27 (м, 2Н), 3,52 (м, 4Н), 3,28 (с, 3Н), 3,05 (м, 4Н), 2,75 (с, 2Н), 2,17 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 310

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-гидроксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 310А

4-(аминометил)циклогексано́л

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 311А, заменяя (4-метоксифенил)метана́мин (4-гидроксифенил)метанамином.

ПРИМЕР 310В

2-(1Н-индол-5-илокси)-N-(4-хлор-3-нитрофенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1G, заменяя соединение Примера 1Е и соединение Примера 1F соединением Примера 26С и 4-хлор-3-нитробензолсульфонамидом.

ПРИМЕР 310С

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-гидроксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Смесь соединения Примера 310В (100 мг), триэтиламина (0,2 мл) и соединения Примера 310А (35 мг) в диоксане (5 мл) нагревали при 100°C в течение 20 часов и концентрировали. Остаток очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ (10-70% ацетонитрила в содержащей 0,1% трифторуксусной кислоты воде/70 минут) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,40 (с, 1Н), 11,18 (с, 1Н), 9,20 (с, 1Н), 8,60 (т, 1Н), 8,58 (д, 1Н), 7,77 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,37-7,41 (м, 3Н), 7,14 (д, 1Н), 7,04-7,09 (м, 3Н), 6,86 (дд, 1Н), 6,69 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,21 (с, 1Н), 3,50-3,68 (м, 3Н), 3,20-3,27 (м, 3Н), 2,93-3,07 (м, 2Н), 2,66-2,82 (м, 2Н), 2,13-2,22 (м, 2Н), 2,01 (с, 2Н), 1,83 (д, 2Н), 1,67-1,77 (м, 3Н), 1,50-1,60 (м, 1Н), 1,44 (с, 2Н), 0,96-1,17 (м, 4Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 311

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 311А

(4-метоксициклогексил)метанамин

(4-Метоксифенил)метанамин (1 г) в этаноле (10 мл) обрабатывали 5% безводным Rh-Al₂O₃ (0,5 г) в атмосфере H₂ (500 ф/дюйм² (35,15 кг/см²)) при 60°C в течение 6 часов и затем при 125°C в течение 26 часов. Нерастворимое вещество отфильтровывали, и
5 фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 311B

4-(((транс-4-метоксициклогексил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

4-Фтор-3-нитробензолсульфонамид (15 г) и соединение Примера 311A (11,71 г) в
10 тетрагидрофуране (200 мл) обрабатывали триэтиламино (28,5 мл) в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и остаток загружали на C18 колонку и элюировали при помощи 40-55% ацетонитрила в воде с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 311C

4-(((цис-4-метоксициклогексил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

15 Это соединение получали при осуществлении процедуры, которая также давала соединение Примера 311B.

ПРИМЕР 311D

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-
20 -2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175F, заменяя соединение Примера 175E и соединение Примера 1F соединением Примера 26C и соединением Примера 311B, соответственно.

25 ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 2H), 8,55-8,62 (м, 2H), 7,78 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,37-7,43 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,01-7,08 (м, 3H), 6,86 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,25 (т, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,00-3,10 (м, 5H), 2,72 (с, 2H), 2,15 (д, 6H), 2,00 (д, 2H), 1,94 (с, 2H), 1,78 (д, 2H), 1,53-1,65 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,96-1,12 (м, 4H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 312

30 цис-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-гидроксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

35 Указанное в заголовке соединение (соль трифторуксусной кислоты) получали в процессе очистки соединения Примера 310C.

40 ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,39 (с, 1H), 11,18 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,61 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,34-7,43 (м, 5H), 7,14 (д, 1H), 7,07 (т, 3H), 6,85 (дд, 1H), 6,69 (д, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 3,77 (с, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,24-3,29 (м, 2H), 2,91-3,07 (м, 2H), 2,60-2,81 (м, 2H), 2,17 (с, 2H), 2,00 (с, 2H), 1,57-1,72 (м, 4H), 1,43 (т, 7H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 313

45 цис-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175F, заменяя соединение Примера 175E и соединение Примера 1F соединением Примера 26C и соединением Примера 311C, соответственно.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 2H), 8,60 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,37-7,44 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,36-3,39 (м, 1H), 3,26 (т, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,03 (с, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,15 (д, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,81 (дд, 2H), 1,63-1,73 (м, 1H), 1,48 (дд, 2H), 1,23-1,41 (м, 6H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 314

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-(2-тетрагидро-2H-пиран-4-илэтоксифенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 314А

3-нитро-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этоксифенил)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этанол вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола в Примере 279А.

ПРИМЕР 314В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-(2-тетрагидро-2H-пиран-4-илэтоксифенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 314А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,25 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,95 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,29 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,97 (м, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,28 (м, 2H), 4,26 (т, 2H), 3,83 (м, 2H), 3,27 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,80 (м, 2H), 2,15 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,70 (м, 3H), 1,60 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,22 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 315

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(2-метоксиэтил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 309А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,26 (м, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,86 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,51 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 3,03 (с, 4H), 2,74 (м, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 316

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({4-[3-(метилсульфонил)пропокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 316А

4-(3-(метилтио)пропокси)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 3-(метилтио)пропан-1-ол вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола в Примере 279А.

ПРИМЕР 316В

4-(3-(метилсульфонил)пропокси)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 316А вместо соединения Примера 294А в Примере 294В.

ПРИМЕР 316С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[3-(метилсульфонил)пропокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 316В вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,24 (с, 1Н), 8,28 (д, 1Н), 7,96 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,35 (м, 3Н), 7,29 (т, 1Н), 7,17 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,96 (м, 1Н), 6,71 (дд, 1Н), 6,39 (д, 1Н), 6,29 (м, 2Н), 4,34 (т, 2Н), 3,27 (м, 4Н), 3,07 (м, 4Н), 3,03 (с, 3Н), 2,81 (с, 2Н), 2,21 (м, 6Н), 1,96 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 317

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-метоксипропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 317А

4-(3-метоксипропиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 3-метоксипропан-1-амин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 317В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-метоксипропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 317А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 12,24 (с, 1Н), 9,30 (д, 1Н), 8,88 (т, 1Н), 8,28 (дд, 1Н), 8,19 (д, 1Н), 7,51-7,56 (м, 2Н), 7,41-7,46 (м, 3Н), 7,04-7,12 (м, 3Н), 6,78 (д, 1Н), 6,73 (дд, 1Н), 6,60 (с, 1Н), 6,55 (д, 1Н), 3,40 (т, 2Н), 3,29-3,36 (м, 2Н), 3,27 (с, 3Н), 3,01-3,08 (м, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,25 (т, 2Н), 2,06-2,15 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,78-1,86 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 318

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({4-[(3-метоксипропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 317А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 12,39 (с, 1Н), 9,21 (д, 1Н), 8,86 (т, 1Н), 8,15-8,24 (м, 2Н), 7,42-7,50 (м, 3Н), 7,38 (д, 1Н), 7,04-7,13 (м, 3Н), 6,73-6,81 (м, 4Н), 6,67 (д, 1Н), 3,39 (т, 2Н), 3,32 (кв., 2Н), 3,27 (с, 3Н), 2,96-3,07 (м, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,25 (т, 2Н), 2,07-2,16 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,77-1,87 (м, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 319

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2-цианоэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 319А

4-(2-цианоэтиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 3-аминопропаннитрил вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 319В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{4-[(2-цианоэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С
вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 319А вместо соединения Примера
1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,26 (д, 1Н), 9,06 (т, 1Н), 8,34 (дд, 1Н), 8,18 (д, 1Н),
7,51-7,57 (м, 2Н), 7,39-7,47 (м, 3Н), 7,04-7,11 (м, 3Н), 7,00 (д, 1Н), 6,74 (дд, 1Н), 6,60 (с, 1Н),
6,54 (д, 1Н), 3,83 (кв., J=6,7 Гц, 2Н), 3,01-3,08 (м, 4Н), 2,98 (т, 2Н), 2,76 (с, 2Н), 2,25 (т, 2Н),
2,07-2,15 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 320

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{4-[(2-цианоэтил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В
вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 319А вместо соединения Примера
1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 12,41 (с, 1Н), 9,16 (д, 1Н), 9,05 (т, 1Н), 8,31 (дд, 1Н),
8,17 (д, 1Н), 7,39 (д, 1Н), 7,05-7,13 (м, 3Н), 6,99 (д, 1Н), 6,78 (дд, 1Н), 6,72-6,76 (м, 2Н), 6,66
(д, 1Н), 3,83 (кв., 2Н), 3,01-3,07 (м, 4Н), 2,98 (т, 2Н), 2,76 (с, 2Н), 2,25 (т, 2Н), 2,08-2,16 (м,
4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,39 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 321

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{
[4-({(3R)-4-гидрокси-1-адамантил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-
индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 310С, заменяя
соединение Примера 310А 5-аминометил-адамантан-2-олом.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 2Н), 8,57 (д, 1Н), 8,51 (т, 1Н),
7,76 (дд, 1Н), 7,50 (д, 1Н), 7,38-7,42 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,11-7,16 (м, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,86
(дд, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 4,61 (д, 1Н), 3,63 (д, 1Н), 3,13 (д, 2Н), 3,03
(с, 4Н), 2,73 (с, 2Н), 2,11-2,21 (м, 6Н), 2,04 (д, 2Н), 1,95 (с, 2Н), 1,78-1,86 (м, 3Н), 1,49-1,60
(м, 6Н), 1,38 (т, 2Н), 1,29 (д, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 322

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{
[4-({[цис-4-гидрокси-1-адамантил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-индол-
5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 310С, заменяя
соединение Примера 310А 5-аминометил-адамантан-2-олом.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,16 (с, 2Н), 8,57 (д, 1Н), 8,52 (т, 1Н),
7,71-7,80 (м, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,37-7,42 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,09-7,17 (м, 2Н), 7,03 (д, 2Н),
6,85 (дд, 1Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 4,61 (д, 1Н), 3,61 (д, 1Н), 3,08 (д, 2Н),
3,03 (с, 4Н), 2,72 (с, 2Н), 2,09-2,21 (м, 6Н), 1,82-1,96 (м, 7Н), 1,55-1,69 (м, 4Н), 1,49 (с, 2Н),
1,38 (т, 2Н), 1,19-1,27 (м, 3Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 323

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3,3,3-трифторпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 323А

3-нитро-4-(3,3,3-трифторпропиламино)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 3,3,3-трифторпропан-1-амин вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина в Примере 1F.

ПРИМЕР 323В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3,3,3-трифторпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 323А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,34 (с, 1Н), 11,19 (с, 1Н), 8,53 (м, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 7,74 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,25 (м, 1Н), 7,13 (д, 1Н), 6,99 (м, 4Н), 6,67 (д, 1Н), 6,36 (д, 1Н), 6,24 (м, 2Н), 3,65 (кв., 2Н), 3,01 (м, 4Н), 2,68 (м, 4Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 324

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(3,3,3-трифторпропил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 323А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,06 (с, 1Н), 8,44 (м, 2Н), 7,75 (дд, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,33 (м, 4Н), 7,02 (м, 3Н), 6,90 (д, 1Н), 6,76 (дд, 1Н), 6,58 (дд, 1Н), 6,33 (м, 1Н), 6,15 (д, 1Н), 3,63 (кв., 2Н), 2,97 (м, 4Н), 2,68 (м, 4Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 325

N-({5-бром-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 325А

5-бром-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)пиридин-3-сульфонамид

Смесь соединения Примера 329А (93 мг), (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина (40 мг) и триэтиламина (0,144 мл) в безводном диоксане (4 мл) нагревали при 110°С в течение ночи. Органический растворитель удаляли в вакууме. Остаток суспендировали в дихлорметане. Твердое вещество фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 325В

N-({5-бром-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 325А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,28 (с, 1Н), 11,10 (с, 1Н), 8,38 (д, 1Н), 7,93 (д, 1Н), 7,57 (д, 1Н), 7,32 (м, 4Н), 7,22 (д, 1Н), 7,02 (м, 3Н), 6,71 (дд, 1Н), 6,51 (д, 1Н), 6,27 (м, 2Н), 3,82 (дд, 2Н), 3,31 (м, 2Н), 3,23 (м, 2Н), 3,05 (м, 4Н), 2,74 (с, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,88 (м, 1Н), 1,55 (м, 2Н), 1,37 (м, 2Н), 1,18 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 326

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(1,1-диоксидотетрагидротие-3-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 337А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида и (1,1-диоксидотетрагидротиен-3-ил) метиламин гидрохлорид вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189А.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,25 (с, 1Н), 8,71 (м, 1Н), 8,51 (д, 1Н), 7,72 (дд, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,34 (д, 2Н), 7,29 (м, 1Н), 7,18 (д, 1Н), 7,12 (д, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,98 (м, 1Н), 6,70 (дд, 1Н), 6,44 (д, 1Н), 6,26 (дд, 2Н), 3,55 (т, 2Н), 3,27 (м, 2Н), 3,04 (м, 5Н), 2,91 (м, 1Н), 2,74 (с, 3Н), 2,28 (м, 1Н), 2,16 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,85 (м, 1Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 327

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси}-3-нитрофенил)сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 306D вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,16 (с, 2Н), 8,41 (д, 1Н), 8,10 (дд, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,39-7,46 (м, 3Н), 7,34 (д, 2Н), 7,16 (с, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,64 (дд, 1Н), 6,40 (д, 1Н), 6,15 (д, 1Н), 4,38 (д, 2Н), 3,76-3,80 (м, 2Н), 3,56-3,61 (м, 2Н), 3,05 (с, 4Н), 2,78 (с, 2Н), 2,12-2,23 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,80-1,89 (м, 4Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 328

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-(4-(метиламино)-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил)сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 328А

4-(метиламино)-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 159С вместо 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида и метиламин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 328В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-(4-(метиламино)-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил)сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 328А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1Н), 8,17 (д, 1Н), 7,91 (дд, 1Н), 7,49 (д, 1Н), 7,40 (м, 3Н), 7,33 (д, 2Н), 7,16 (м, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,87 (м, 2Н), 6,65 (дд, 1Н), 6,40 (м, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 3,03 (м, 4Н), 2,91 (д, 3Н), 2,73 (с, 2Н), 2,15 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 329

N-{[5-бром-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 329А

5-бром-6-хлорпиридин-3-сульфонамид

5-Бром-6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (8,2 г) в метаноле (20 мл) охлаждали до 0°C. К этой смеси добавляли 7н раствор NH₃ в метаноле (80 мл). Реакционную смесь

перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженной температуре и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Твердое
 5 вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 10-50% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 329В

5-бром-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид
 (Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол (0,65 г) в тетрагидрофуране (20 мл) обрабатывали
 10 60% гидридом натрия (0,895 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. К этой смеси добавляли соединение Примера 329А (1,519 г). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в воду, нейтрализовали при помощи 10% водного раствора HCl и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 ,
 15 фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 20%-60% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 329С

20 N-{[5-бром-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 329В вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

25 ^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,15 (с, 1Н), 8,60 (с, 1Н), 8,38 (д, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,38-7,42 (м, 2Н), 7,34 (д, 2Н), 7,17 (с, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,64 (дд, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 4,25 (д, 2Н), 3,87 (дд, 2Н), 3,05 (с, 4Н), 2,80 (с, 2Н), 2,25 (с, 4Н), 2,12-2,14 (м, 4Н), 1,95 (с, 2Н), 1,63-1,66 (м, 2Н), 1,37-1,40 (м, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 330

30 4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6-изопропоксипиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}фенил)сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 330А

1-((4-(4-хлорфенил)-6-изопропоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин

35 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 307F вместо соединения Примера 1А в Примере 1В.

ПРИМЕР 330В

этил 2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6-изопропоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

40 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 330А вместо соединения Примера 20С и соединение Примера 26А вместо соединения Примера 20А в Примере 20D.

ПРИМЕР 330С

45 2-(1Н-индол-5-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6-изопропоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 330В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 330D

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6-изопропоксипиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 330С вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,21, (с, 1Н), 11,17 (с, 1Н), 8,63 (т, 1Н), 8,59 (д, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 7,79 (дд, 1Н), 7,54-7,56 (м, 3Н), 7,47 (д, 2Н), 7,38-7,42 (м, 2Н), 7,15 (д, 1Н), 7,10 (д, 1Н), 6,87 (дд, 1Н), 6,68 (дд, 1Н), 6,59 (с, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 6,17 (д, 1Н), 5,23-5,28 (м, 1Н), 3,85 (дд, 2Н), 3,24-3,31 (м, 4Н), 3,02 (с, 4Н), 2,29 (с, 4Н), 1,86-1,91 (м, 1Н), 1,61-1,63 (м, 2Н), 1,28 (д, 6Н).

ПРИМЕР 331

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)-5-(1,3-тиазол-2-ил)пиридин-3-ил]сульфонил}бензамид

ПРИМЕР 331А

6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)-5-(тиазол-2-ил)пиридин-3-сульфонамид

Смесь соединения Примера 329В (0,070 г), 2-(трибутилстаннил)тиазола (0,090 г) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,069 г) в диоксане (2 мл) нагревали при 90°С в течение 4 часов. После охлаждения смесь загружали на колонку с силикагелем и использовали в качестве элюента 1:3 смесь этилацетат:гексан с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 331В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-{[6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)-5-(1,3-тиазол-2-ил)пиридин-3-ил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 331А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,14 (с, 1Н), 9,09 (с, 1Н), 8,73 (с, 1Н), 8,06 (д, 1Н), 7,98 (д, 1Н), 7,50 (д, 1Н), 7,37-7,38 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,17 (д, 1Н), 7,03 (д, 2Н), 6,84 (дд, 1Н), 6,62 (дд, 1Н), 6,37 (с, 1Н), 6,11 (д, 1Н), 4,46 (д, 2Н), 3,91 (дд, 2Н), 3,36-3,39 (м, 4Н), 3,02 (с, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,12-2,20 (с, 8Н), 1,94 (с, 2Н), 1,45-1,47 (м, 2Н), 1,37 (т, 2Н), 0,91 (с, 6Н).

ПРИМЕР 332

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(2-метоксиэтил)амино]карбонил}фенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 332А

N-(2-метоксиэтил)-4-сульфамоилбензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 2-метоксиэтанамиин вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина в Примере 308А.

ПРИМЕР 332В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(2-метоксиэтил)амино]карбонил}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 332А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,28 (шир.с, 1Н), 11,17 (с, 1Н), 8,71 (м, 1Н), 7,94 (м, 4Н), 7,48 (д, 1Н), 7,41 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,21 (д, 1Н), 7,03 (д, 2Н), 6,88 (дд,

1H), 6,63 (дд, 1H), 6,42 (т, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,45 (м, 4H), 3,27 (с, 3H), 3,03 (м, 4H), 2,73 (шир.с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (шир.с, 2H), 1,38 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 333

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{
5 [5-циано-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индол-
5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 333А

5-циано-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Смесь соединения Примера 329В (0,702 г), дицианоцинк (0,129 г) и тетракис
10 (трифенилфосфин)палладия(0) (0,231 г) в N,N-диметилформамиде (2 мл) дегазировали
с использованием цикла вакуум/азот три раза. Реакционную смесь нагревали при 120°C
в течение 3 часов. После охлаждения смесь выливали в воду и экстрагировали
этилацетатом три раза. Объединенные органические слои промывали насыщенным
15 соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток
очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве
элюента 20%-60% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке
соединения.

ПРИМЕР 333В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{
20 [5-циано-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индол-
5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 333А
вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 8,84 (д, 1H), 8,64 (д, 1H),
25 7,57 (д, 1H), 7,38-7,41 (м, 4H), 7,12 (д, 1H), 7,08 (д, 2H), 6,87 (дд, 1H), 6,71 (дд, 1H), 6,38 (с,
1H), 6,23 (д, 1H), 4,31 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,54 (шир.с, 2H), 3,02 (шир.с, 4H), 2,76 (шир.с,
2H), 2,18 (с, 4H), 2,01 (с, 2H), 1,63-1,66 (м, 2H), 1,49 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 334

30 N-({4-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-
хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-
илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-ацетилпиперидин-4-амин
вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 310В вместо 4-
35 хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,16 (шир.с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,25 (д,
1H), 7,81 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,19 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,04
(д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (т, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,32-4,23 (м, 1H), 3,96-3,77 (м,
2H), 3,21 (м, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,80 (м, 2H), 2,73 (шир.с, 2H), 2,16 (м, 6H), 2,02 (с, 3H), 1,95
40 (шир.с, 2H), 1,65-1,44 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 335

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-
индол-5-илокси)-N-[(4-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)
45 сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-(метилсульфонил)
пиперидин-4-амин вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера
187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,15 (шир.с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,43-7,38 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,14 (м, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (т, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,57 (м, 2H), 3,04 (м, 4H), 2,95 (м, 2H), 2,92 (шир.с, 3H), 2,73 (м, 2H), 2,15 (м, 6H), 2,06-1,98 (м, 2H), 1,95 (шир.с, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 336

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(1,4-диоксан-2-илметил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 336А

4-((1,4-диоксан-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1F, заменяя (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина (1,4-диоксан-2-ил)метанамином.

ПРИМЕР 336В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(1,4-диоксан-2-илметил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175F, заменяя соединение Примера 175E и соединение Примера 1F соединением Примера 26С и соединением Примера 336А, соответственно.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,16 (с, 2H), 8,54-8,63 (м, 2H), 7,82 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 3,76-3,82 (м, 3H), 3,57-3,68 (м, 2H), 3,45-3,52 (м, 2H), 3,36-3,42 (м, 1H), 3,03 (с, 4H), 2,73 (д, 2H), 2,10-2,22 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 337

N-({4-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 337А

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 1Е и 4-хлор-3-нитробензолсульфонамид вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 337В

N-({4-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-ацетилпиперидин-4-амин вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 337А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,24 (шир.с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,27 (т, 1H), 7,19-7,13 (м, 2H), 7,04 (т, 2H), 6,97 (т, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,27 (дд, 1H), 6,24 (т, 1H), 4,29 (м, 1H), 3,97-3,78 (м, 2H), 3,22 (м, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,81 (м, 2H), 2,72 (шир.с, 2H), 2,15 (м, 6H), 2,03 (с, 3H), 1,95 (шир.с, 2H), 1,66-1,44 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 338

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-

индол-4-илокси)-N-[(4-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 337А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,24 (шир.с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,27 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,97 (т, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,27 (д, 1H), 6,24 (т, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,58 (м, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,96 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,74 (м, 2H), 2,16 (м, 6H), 2,06-1,98 (м, 2H), 1,95 (шир.с, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 339

4-(4-{[4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 339А

метил 2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-трифторметил-2-бромбензальдегид вместо соединения Примера 27С и соединение Примера 150А вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 339В

метил 2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((4'-хлор-5-(трифторметил)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 339А вместо 2-фтор-4-йод-5-метилпиридина в Примере 307А.

ПРИМЕР 339С

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((4'-хлор-5-(трифторметил)бифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 339В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 339D

4-(4-{[4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 339С вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,24 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,63 (т, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,38-7,53 (м, 8H), 7,15 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,87 (дд, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,24-3,31 (м, 6H), 3,04 (с, 4H), 2,29 (с, 4H), 1,60-1,63 (м, 2H), 1,24-1,28 (м, 2H).

ПРИМЕР 340

4-(4-{[4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-{[3-нитро-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 339С вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 279А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,40 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,07 (дд, 1H), 7,70-7,74 (м, 2H), 7,38-7,53 (м, 8H), 7,16 (д, 1H), 6,87 (дд, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,17 (д, 1H), 4,09 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,05 (с, 4H), 2,30 (с, 4H), 2,00-2,05 (м, 1H), 1,63-1,66 (м, 2H), 1,31-1,37 (м, 2H).

ПРИМЕР 341

4-{4-[(5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 341A

метил 2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-(2-бром-4-трет-бутилбензил)пиперазин-1-ил)бензоат
Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-трет-бутил-2-бромбензальдегид вместо соединения Примера 27C и соединение Примера 150A вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1A.

ПРИМЕР 341B

метил 2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((5-трет-бутил-4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 341A вместо 2-фтор-4-йод-5-метилпиридина в Примере 307A.

ПРИМЕР 341C

2-(1H-индол-5-илокси)-4-(4-((5-трет-бутил-4'-хлорбифенил-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 341B вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 341D

4-{4-[(5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 341C вместо соединения Примера 26C в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,22 (с, 1H), 11,16 (с, 1H), 8,62 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,34-7,44 (м, 8H), 7,18 (с, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,86 (дд, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,24-3,30 (м, 6H), 3,04 (с, 4H), 2,29 (с, 4H), 1,86-1,91 (м, 1H), 1,60-1,63 (м, 2H), 1,28 (с, 9H).

ПРИМЕР 342

4-{4-[(5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-5-илокси)-N-([3-нитро-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 341C вместо соединения Примера 26C и соединение Примера 279A вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,25 (шир.с, 1H), 11,16 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,06 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,35-7,46 (м, 8H), 7,19 (с, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,85 (дд, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,17 (д, 1H), 4,08 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,05 (с, 4H), 2,32 (с, 4H), 1,64 (дд, 2H), 1,32-1,37 (м, 2H), 1,28 (с, 9H).

ПРИМЕР 343

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 343A

3-нитро-4-(2,2,2-трифторэтиламино)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 2,2,2-трифторэтанамином вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина в Примере 1F.

ПРИМЕР 343B

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 343A вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 55B вместо соединения Примера 26C в Примере 177.

10 ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 10,98 (с, 1H), 8,41 (м, 2H), 7,75 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,28 (м, 2H), 7,06 (м, 3H), 6,93 (м, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,53 (дд, 1H), 6,30 (м, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,32 (м, 2H), 2,93 (м, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 344

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(2,2,2-трифторэтил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 343A вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

20 ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,05 (с, 1H), 8,40 (м, 2H), 7,77 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,18 (м, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,88 (т, 1H), 6,58 (дд, 1H), 6,22 (м, 3H), 4,33 (м, 2H), 2,93 (м, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (с, 6H)

ПРИМЕР 345

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-{[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]карбонил}фенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 345A

3-сульфамоил-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)бензамид

30 Указанное в заголовке соединение получали, используя 3-сульфамоилбензойную кислоту вместо 4-сульфамоилбензойной кислоты в Примере 308A.

ПРИМЕР 345B

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-{[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]карбонил}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 345A вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 26C вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

40 ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,28 (шир.с, 1H), 11,18 (с, 1H), 8,75 (т, 1H), 8,41 (м, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,60 (т, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,23 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,88 (дд, 1H), 6,83 (дд, 1H), 6,42 (т, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,19 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,94 (шир.с, 2H), 1,80 (м, 1H), 1,58 (дд, 2H), 1,37 (т, 2H), 1,24 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 346

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 346A

(R)-4-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Рацемическую смесь соединения Примера 297А разделяли на SFC хиральной АД колонке с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 346В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{[(2R)-1,4-диоксан-2-илметокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси) бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175F, заменяя соединение Примера 175E и соединение Примера 1F соединением Примера 26С и соединением Примера 346А, соответственно.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,16 (с, 2H), 8,39 (д, 1H), 8,06 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,43 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,20-4,28 (м, 2H), 3,85-3,91 (м, 1H), 3,82 (дд, 1H), 3,74-3,78 (м, 1H), 3,59-3,69 (м, 2H), 3,40-3,51 (м, 2H), 3,05 (с, 4H), 2,78 (с, 2H), 2,23 (с, 4H), 2,14 (с, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 347

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{[(2S)-1,4-диоксан-2-илметокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси) бензамид

ПРИМЕР 347А

(S)-4-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Рацемическую смесь соединения Примера 297А разделяли на SFC хиральной АД колонке с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 347В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{[(2S)-1,4-диоксан-2-илметокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси) бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175F, заменяя соединение Примера 175E и соединение Примера 1F соединением Примера 26С и соединением Примера 347А, соответственно.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,16 (с, 2H), 8,39 (д, 1H), 8,06 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,38-7,43 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 4,20-4,28 (м, 2H), 3,85-3,91 (м, 1H), 3,82 (дд, 1H), 3,74-3,78 (м, 1H), 3,59-3,69 (м, 2H), 3,40-3,51 (м, 2H), 3,05 (с, 4H), 2,78 (с, 2H), 2,23 (с, 4H), 2,14 (с, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 348

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 348А

4-(3-морфолинопропиламино)-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 159С вместо 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида и 3-морфолинопропан-1-амин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 348В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]

фенил}сульфонил)бензамид

5-илокси)-N-(4-(метиламино)-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 348А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,40 (м, 3H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,03 (м, 3H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,59 (м, 4H), 3,38 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,40 (м, 6H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,73 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 349

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-(4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 348А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,25 (с, 1H), 11,08 (м, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,36 (м, 3H), 7,28 (м, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,98 (м, 2H), 6,69 (дд, 1H), 6,44 (д, 1H), 6,25 (м, 2H), 3,60 (м, 4H), 3,38 (м, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,43 (м, 6H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,73 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 350

N-(5-бром-6-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 325А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,19 (с, 1H), 11,02 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,39 (м, 5H), 7,25 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,89 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,42 (с, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,82 (дд, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,24 (м, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,15 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,54 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,17 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 351

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-(4-[(2-морфолин-4-илэтил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 351А

4-(2-морфолиноэтиламино)-3-(трифторметилсульфонил)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 159С вместо 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида и 2-морфолиноэтанамин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 351В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-(4-[(2-морфолин-4-илэтил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 351А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,22 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,17 (д, 1H),

7,92 (дд, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,93 (д, 1H), 6,85 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,13 (м, 1H), 3,57 (м, 4H), 3,35 (м, 2H), 3,02 (м, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,58 (т, 2H), 2,42 (м, 4H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,37 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

5 ПРИМЕР 352

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{5-циано-6-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 352A

10 5-циано-6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 325A вместо соединения Примера 329B в Примере 333A.

ПРИМЕР 352B

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{5-циано-6-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 352A вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

20 ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,18 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,22 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,88 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,41 (м, 1H), 6,12 (д, 1H), 3,82 (дд, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,24 (т, 2H), 3,04 (м, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,19 (м, 2H), 0,91 (с, 6H).

25 ПРИМЕР 353

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 353A

30 4-(1-метилпиперидин-4-илокси)-3-нитробензолсульфонамид

К смеси 1-метилпиперидин-4-ола (0,542 г) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C добавляли NaN (60% в минеральном масле) (0,753 г). После перемешивания в течение 15 минут добавляли 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (1,036 г) в виде раствора в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь удаляли из ледяной бани и давали нагреться до комнатной температуры. Через 1 час реакционную смесь выливали в воду и pH доводили до ~7 при помощи 1N водного раствора HCl. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл), промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Продукт суспендировали в дихлорметане (мл), обрабатывали ультразвуком и затем фильтровали с получением указанного в заголовке соединения.

40 ПРИМЕР 353B

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

45 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26C вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 353A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид) δ 11,03 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,55

(д, 1H), 7,33 (дд, 4H), 7,25 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,98 (д, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,56 (д, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,79 (с, 1H), 2,96 (с, 6H), 2,72 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,18 (с, 6H), 1,94 (м, 6H), 1,39 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 354

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 354А

4-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

10 Указанное в заголовке соединение получали, используя (1-метилпиперидин-4-ил)метанол вместо 1-метилпиперидин-4-ола в Примере 353А.

ПРИМЕР 354В

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 354А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

20 ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид) δ 11,01 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,39-7,26 (м, 4H), 7,16 (д, 1H), 7,08-7,01 (м, 2H), 6,96 (д, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,32 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,05 (д, 2H), 2,95 (с, 4H), 2,89-2,59 (м, 7H), 2,17 (с, 6H), 2,00-1,78 (м, 5H), 1,53 (с, 2H), 1,37 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 355

25 4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 355А

трет-бутил 4-хлор-3-формил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

30 К N,N-диметилформамиду (3,87 мл) при 0°C добавляли по каплям оксихлорид фосфора (3,73 мл), поддерживая температуру ниже 5°C. Полученную смесь разбавляли дихлорметаном (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь затем охлаждали на ледяной бане. Добавляли трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (4,98 г) в виде раствора в дихлорметане (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа.

35 Реакционную смесь выливали на лед и твердый ацетат натрия, перемешивали в течение 15 минут и экстрагировали дихлорметаном. Экстракты тщательно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 355В

40 трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-3-формил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

Соединение Примера 355А (6,14 г), 4-хлорфенилбороновую кислоту (4,10 г) и ацетат палладия(II) (0,112 г) объединяли в воде с получением суспензии. Добавляли карбонат калия (8,98 г) и тетрабутиламмонийбромид (4,03 г). Полученную смесь перемешивали при 45°C в течение ночи, охлаждали и реакционную смесь разбавляли этилацетатом

45 (200 мл) для растворения какого-либо нерастворимого вещества, затем тщательно промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией, элюируя с использованием градиента 10%

этилацетата/гексан до 40% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 355C

трет-бутил 3-((4-(3-(1H-индол-4-илокси)-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)-4-(4-хлорфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

5 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 355B вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 68B вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1A.

ПРИМЕР 355D

10 метил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 355C вместо соединения Примера 1A в Примере 1B.

ПРИМЕР 355E

15 метил 2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Соединение Примера 355D (539 мг), 3-бромпропан-1-ол (83 мг) и триэтиламин (0,42 мл) объединяли в ацетонитриле. Смесь нагревали до 60°C в течение ночи, концентрировали и затем растирали в порошок с простым эфиром и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения.

20 ПРИМЕР 355F

2-(1H-индол-4-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 355E вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

25 ПРИМЕР 355G

4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

30 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 355F вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 8,49 (шир.с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,13 (м, 3H), 6,98 (м, 1H), 6,94 (т, 1H), 6,86 (дд, 1H), 6,36 (м, 1H), 6,24 (м, 2H), 3,84 (дд, 2H), 3,47 (т, 2H), 3,26 (м, 4H), 2,99 (шир.с, 4H), 2,80 (м, 3H), 2,44 (м, 2H), 2,21 (м, 4H), 1,86 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,26 (м, 5H), 1,17 (м, 2H).

ПРИМЕР 356

40 бензил 4-({[4-({[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензоил]амино}сульфонил)-2-нитрофенил]амино} метил)пиперидин-1-карбоксилат

ПРИМЕР 356A

бензил 4-((2-нитро-4-сульфамоилфениламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат

45 Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1F, заменяя (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина бензил-4-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилатом.

ПРИМЕР 356B

бензил 4-({[4-({[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензоил]амино}сульфонил)-2-нитрофенил]амино} метил)пиперидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175F, заменяя соединение Примера 175E и соединение Примера 1F соединением Примера 26C и соединением Примера 356A, соответственно.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 2H), 8,63 (т, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,30-7,42 (м, 8H), 7,16 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,14 (д, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,02 (д, 2H), 3,29-3,34 (м, 2H), 3,03 (с, 4H), 2,70-2,88 (м, 4H), 2,08-2,23 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,81-1,89 (м, 1H), 1,71 (д, 2H), 1,37 (т, 2H), 1,07-1,16 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 357

N-{[3-(аминокарбонил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 357A

3-циано-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

К (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанолу (0,206 г) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли гидрид натрия (0,284 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям 3-циано-4-фторбензолсульфонамид (0,355 г) в тетрагидрофуране (2 мл) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 3 часа реакционную смесь выливали в воду, подкисляли (pH=1) 1N раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном (2×75 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 357B

5-сульфамоил-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензамид

Смесь соединения Примера 357A (0,455 г) в этаноле (3 мл) и тетрагидрофуране (1 мл) добавляли к пероксиду водорода (30%, 2 мл) с последующим добавлением NaOH (1,024 мл) и нагревали до 35°C в течение 3 часов. Смесь выливали в дихлорметан (50 мл) и 1N водный раствор HCl (25 мл), при этом происходило образование осадка.

Указанное в заголовке соединение экстрагировали в дихлорметан (3×50 мл).

Органический слой содержал твердое вещество, которое собирали фильтрованием и сушили с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 357C

N-{[3-(аминокарбонил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26C вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 357B вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,35 (с, 1H), 8,80 (д, 1H), 8,35 (дд, 2H), 7,91 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,39 (д, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,22 (д, 2H), 7,07 (д, 1H), 6,99 (дд, 1H), 6,93-6,87 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 6,48 (дд, 1H), 6,06 (д, 1H), 5,80 (с, 1H), 4,05 (дд, 4H), 3,46 (дд, 2H), 3,03 (с, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,19 (м, 7H), 1,96 (с, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,43 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 358

4-(4-{[4'-хлор-5-(трифторметил)-1,1'-бифенил-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2H-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 339С вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 173С вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,11 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,71-7,74 (м, 2H), 7,44-7,54 (м, 7H), 7,36-7,38 (м, 2H), 7,04-7,07 (м, 2H), 6,87 (дд, 1H), 6,63 (дд, J=8,7, 1,68 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,16 (д, 1H), 3,93 (дд, 2H), 3,75 (шир.с, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,01-3,07 (м, 6H), 2,66-2,68 (м, 2H), 2,30 (с, 4H), 1,77-1,80 (м, 2H), 1,47-1,53 (м, 2H).

ПРИМЕР 359

4-{4-[(5-трет-бутил-4'-хлор-1,1'-бифенил-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2H-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 341С вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 173С вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,11, (с, 1H), 8,53 (т, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,36-7,44 (м, 8H), 7,19 (с, 1H), 7,04-7,07 (м, 2H), 6,81 (дд, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,93 (дд, 2H), 3,74-3,75 (м, 2H), 3,01-3,07 (м, 6H), 2,64-2,67 (м, 2H), 2,29 (с, 4H), 1,99-2,03 (м, 4H), 1,77-1,80 (м, 2H), 1,65-1,67 (м, 2H), 1,28 (с, 9H).

ПРИМЕР 360

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя (1-метил-1H-имидазол-5-ил)метанамин вместо (3S,4R)-4-амино-1-бензилпиперидин-3-ола с хлористоводородной кислотой в Примере 187В.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 8,81 (т, 1H), 8,59 (д, 1H), 7,83 (дд, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,39-7,42 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,16-7,17 (м, 2H), 7,03 (д, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,85 (дд, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,66 (д, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,02 (с, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,12-2,16 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,37 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 361

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-{[4-(морфолин-4-илсульфонил)фенил]сульфонил}бензамид

ПРИМЕР 361А

4-(морфолиносульфонил)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-(морфолиносульфонил)бензол-1-сульфонилхлорид вместо соединения Примера 66D в Примере 66Е.

ПРИМЕР 361В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-{[4-(морфолин-4-илсульфонил)фенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 361А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 10,99 (с, 1H), 7,76 (д, 2H), 7,57 (д, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,28 (м, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,89 (д, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,57 (дд, 1H), 6,31 (м, 1H), 6,21 (м, 1H), 3,60 (м, 4H), 2,97 (м, 4H), 2,79 (м, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,18 (м, 6H),

1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 362

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
5 {4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-
илокси)бензамид

ПРИМЕР 362A

4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-аминотиоморфолин-1,1-
диоксид вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 362B

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
10 {4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-
илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 362A
15 вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,19 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 9,64 (с, 1H),
8,55 (д, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,16 (с, 1H),
7,03 (д, 2H), 6,86 (дд, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 3,50 (м, 4H), 3,17 (м, 4H),
20 3,02 (м, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,15 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,37 (т, 2H), 0,91 (с, 6H).

ПРИМЕР 363

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-
индол-5-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-ил)циклогексил]амино]-3-нитрофенил}сульфонил)
бензамид

ПРИМЕР 363A

трет-бутил цис-4-морфолиноциклогексилкарбамат

К смеси морфолина (4,08 мл) и трет-бутил 4-оксоциклогексилкарбамата (10 г),
перемешиваемой в течение 24 часов при комнатной температуре в изопропоксиде титана
(IV) (27,5 мл), добавляли метанол (10 мл) с последующим осторожным добавлением
30 борогидрида натрия (3,55 г). Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали простым
эфиром (2×100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали.
Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (силикагель 200г,
30%-100% ацетона/гексан) с получением двух продуктов, указанного в заголовке
соединения и транс-4-морфолиноциклогексилкарбамата.

ПРИМЕР 363B

цис-4-морфолиноциклогексанами́н бис(2,2,2-трифторацетат)

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 363A
вместо соединения Примера 1A в Примере 1B.

ПРИМЕР 363C

4-(цис-4-морфолиноциклогексиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 363B
вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 363D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-
индол-5-илокси)-N-({4-[цис-(4-морфолин-4-ил)циклогексил]амино]-3-нитрофенил}
45 сульфони́л)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26C
вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 363C вместо соединения Примера
1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 12,28 (с, 1H), 9,31 (д, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,34 (дд, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,53-7,57 (м, 2H), 7,40-7,47 (м, 3H), 7,03-7,12 (м, 3H), 6,89 (д, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,54 (д, 1H), 3,69-3,75 (м, 4H), 3,67 (с, 1H), 3,00-3,07 (м, 4H), 2,75 (с, 2H), 2,41-2,47 (м, 4H), 2,24 (т, 2H), 2,07-2,16 (м, 5H), 1,97 (с, 2H), 1,76-1,85 (м, 2H), 1,54-1,65 (м, 6H), 1,38 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 364

N-{[5-бром-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 329В вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,24 (т, 1H), 7,07 (м, 3H), 6,89 (м, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,27 (м, 3H), 4,29 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,35 (м, 4H), 3,09 (м, 4H), 2,88 (м, 2H), 2,34 (м, 2H), 2,17 (с, 2H), 2,06 (м, 1H), 1,98 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,36 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 365

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-{[6-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]-5-(1,3-тиазол-2-ил)пиридин-3-ил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 325В вместо соединения Примера 329В в Примере 331А.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,22 (с, 1H), 9,76 (т, 1H), 9,12 (м, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,23 (т, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,08 (д, 2H), 6,96 (м, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,47 (д, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 3,86 (дд, 2H), 3,52 (т, 6H), 3,29 (м, 4H), 2,99 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 2,18 (с, 2H), 2,01 (с, 2H), 1,88 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,45 (т, 2H), 1,28 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 366

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-циано-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил]сульфонил}-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 366А

3-циано-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)бензолсульфонамид
3-Циано-4-фторбензолсульфонамид (500 мг), (тетрагидропиран-4-ил)метиламин (288 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (1,3 мл) нагревали при 80°C в тетрагидрофуране (15 мл) в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали раствором NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором и сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали.

Продукт растирали в порошок из этилацетата.

ПРИМЕР 366В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-циано-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил]сульфонил}-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 366А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,30 (с, 1H), 11,08 (м, 1H), 7,81 (д, 1H),

7,63 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,32 (м, 3H), 7,22 (д, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,02 (м, 3H), 6,79 (д, 1H), 6,71 (дд, 1H), 6,47 (д, 1H), 6,28 (м, 2H), 3,84 (дд, 2H), 3,25 (т, 2H), 3,13 (т, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,73 (с, 2H), 2,15 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,82 (м, 1H), 1,59 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,20 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

5 ПРИМЕР 367

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-циано-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

10 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 366А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,20 (с, 1H), 10,99 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,21 (м, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,89 (дд, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,42 (с, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,25 (т, 2H), 3,13 (т, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,14 (м, 6H), 1,94 (с, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,57 (м, 2H), 1,37 (м, 2H), 1,21 (м, 2H), 0,92 (с, 6H).

15 ПРИМЕР 368

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(3,3-диметилбутил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

20 Указанное в заголовке соединение получали, используя 3,3-диметилбутиламин вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

ПРИМЕР 369

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(1S)-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя L-лейцинол вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

30 ПРИМЕР 370

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

35 Указанное в заголовке соединение получали, используя (R)-(-)-тетрагидрофурфуриламин вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

ПРИМЕР 371

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(1R)-1-(гидроксиметил)-2-метилпропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

40 Указанное в заголовке соединение получали, используя D-валинол вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

ПРИМЕР 372

45 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({4-[(4-метоксифенил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-анизидин вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

ПРИМЕР 373

N-[(4-{[2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)этил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

5 Указанное в заголовке соединение получали, используя 2-бензо[1,3]диоксол-5-ил-этиламин вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

ПРИМЕР 374

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-(3-амино-пропил)пирролидин-2-он вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

15 ПРИМЕР 375

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-{[4-(гидроксифенил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-аминофенол вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

20 ПРИМЕР 376

N-{[4-({2-[4-(аминосульфонил)фенил]этил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

25 Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонамид вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

ПРИМЕР 377

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[3-(1Н-имидазол-1-ил)пропил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-(3-аминопропил)имидазол вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

35 ПРИМЕР 378

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(3-нитро-4-{[(1S)-1-фенилэтил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя (S)-(-)-1-фенилэтиламин вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 187А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

40 ПРИМЕР 379

N-({2-хлор-5-фтор-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

45 ПРИМЕР 379А

2-хлор-5-фтор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)бензолсульфонамид

2-Хлор-4,5-дифторбензолсульфонамид (0,683 г), (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамин (0,346 г), N,N-диизопропилэтиламин (0,681 мл) и диоксан (10 мл) нагревали

при 65°C в течение 2,5 дней. Добавляли дополнительное количество (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамина (0,346 г) и N,N-диизопропилэтиламина (0,681 мл) и нагревание продолжали при 70°C в течение 1,5 дней. Реакционную смесь концентрировали и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Полученное твердое вещество растирали в порошок дихлорметаном с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 379В

N-({2-хлор-5-фтор-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 379А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ м.д. 11,23 (с, 1Н), 11,02 (с, 1Н), 7,61 (м, 2Н), 7,44 (м, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 7,30 (м, 1Н), 7,03 (д, 2Н), 6,95 (м, 1Н), 6,88 (м, 2Н), 6,67 (дд, 1Н), 6,44 (м, 1Н), 6,09 (д, 1Н), 3,82 (дд, 2Н), 3,22 (м, 2Н), 3,03 (м, 6Н), 2,72 (м, 2Н), 2,14 (м, 6Н), 1,94 (м, 2Н), 1,81 (м, 1Н), 1,61 (м, 2Н), 1,37 (т, 2Н), 1,18 (м, 2Н), 0,91 (с, 6Н).

ПРИМЕР 380

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]тио}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 380А

4-(2-(2-метоксиэтокси)этилтио)-3-нитробензолсульфонамид

В 100-мл круглодонную колбу добавляли гидрид натрия (0,6 г) в тетрагидрофуране (10 мл) с получением суспензии. Медленно добавляли 2-(2-метоксиэтокси)этантол (1 г). После перемешивания смеси в течение 30 минут медленно добавляли 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (1,616 г) в 10 мл тетрагидрофурана. После перемешивания смеси в течение ночи медленно добавляли воду и использовали этилацетат (20 мл×3) для экстрагирования продукта. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄. Смесь фильтровали и концентрировали, затем неочищенный продукт добавляли в колонку с силикагелем и очищали, используя в качестве элюента 0-10% метанола в дихлорметане.

ПРИМЕР 380В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]тио}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 380А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 10,99 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,34 (м, 5Н), 7,05 (д, 2Н), 6,90 (д, 1Н), 6,69 (дд, 1Н), 6,55 (дд, 1Н), 6,30 (м, 1Н), 6,17 (д, 1Н), 3,67 (т, 2Н), 3,54 (м, 2Н), 3,43 (м, 2Н), 3,21 (м, 5Н), 2,95 (м, 4Н), 2,71 (с, 2Н), 2,17 (м, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 381

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-4-илокси)-N-[(4-{[2-(2-метоксиэтокси)этил]тио}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 380А

вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 55B вместо соединения Примера 26C в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,06 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,18 (т, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,87 (т, 1H), 6,60 (дд, 1H), 6,22 (м, 3H), 3,68 (т, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,43 (м, 2H), 3,22 (м, 5H), 2,94 (м, 4H), 2,72 (с, 2H), 2,16 (м, 6H), 1,95 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 382

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-{[4-(метилсульфонил)фенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-(метиламино)-3-нитробензолсульфонамид вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 8,05 (м, 4H), 7,51 (д, 1H), 7,38 (м, 4H), 7,14 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (д, 1H), 6,64 (дд, 1H), 6,40 (м, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,05 (м, 4H), 2,79 (м, 2H), 2,21 (м, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 383

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)-N-{[4-(метилсульфонил)фенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 4-(метиламино)-3-нитробензолсульфонамид вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 55B вместо соединения Примера 26C в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,26 (с, 1H), 7,96 (м, 4H), 7,54 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,97 (т, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,37 (д, 1H), 6,30 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,08 (м, 4H), 2,84 (м, 2H), 2,26 (м, 6H), 1,97 (с, 2H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 384

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 384А

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 297А, заменяя (1,4-диоксан-2-ил)метанол (2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанолом.

ПРИМЕР 384В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 175F, заменяя соединение Примера 175Е и соединение Примера 1F соединением Примера 26C и соединение Примера 384А, соответственно.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 2H), 8,38 (д, 1H), 8,05 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,31-7,43 (м, 5H), 7,15 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,85 (дд, 1H), 6,65 (дд, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,98-4,07 (м, 2H), 3,54-3,67 (м, 2H), 3,05 (с, 4H), 2,78 (с, 2H), 2,09-2,31 (м, 7H), 1,95 (с, 2H), 1,56-1,68 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 1,08-1,27 (м, 8H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 385

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{5-циано-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 385А

5-бром-6-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 306С вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола в Примере 329В.

ПРИМЕР 385В

5-циано-6-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 385А вместо соединения Примера 329В в Примере 333А.

ПРИМЕР 385С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 385В вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,10 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,34-7,38 (м, 4Н), 7,04-7,06 (м, 3Н), 6,79 (дд, 1Н), 6,62 (дд, 1Н), 6,35 (с, 1Н), 6,17 (д, 1Н), 4,28 (д, 2Н), 3,76-3,79 (м, 2Н), 3,56-3,62 (м, 2Н), 3,07 (шир.с, 4Н), 2,12-2,17(м, 4Н), 1,96 (с, 2Н), 1,80-1,84 (м, 2Н), 1,40 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 386

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 335А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,20 (с, 1Н), 8,67 (д, 1Н), 8,35 (д, 1Н), 7,57 (д, 1Н), 7,36 (д, 2Н), 7,26 (т, 1Н), 7,11 (д, 1Н), 7,05 (д, 2Н), 6,90 (т, 1Н), 6,70 (дд, 1Н), 6,31 (д, 1Н), 6,30 (д, 1Н), 6,27 (с, 1Н), 4,30 (д, 2Н), 3,88 (дд, 2Н), 3,35 (м, 2Н), 3,12 (шир.с, 4Н), 2,96 (шир.с, 2Н), 2,40 (шир.с, 4Н), 2,16 (шир.м, 2Н), 2,06 (м, 1Н), 1,98 (с, 2Н), 1,65 (д, 2Н), 1,41 (т, 2Н), 1,36 (м, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 387

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 387А

5,6-дихлорпиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 5,6-дихлорпиридин-3-сульфонилхлорид вместо 5-бром-6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида в Примере 329А.

ПРИМЕР 387В

5-хлор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 387А вместо соединения Примера 329А в Примере 329В.

ПРИМЕР 387С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В

вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 387В вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,24 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,28 (т, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,95 (т, 1H), 6,71 (дд, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,30 (д, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,26 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,09 (шир.с, 4H), 2,85 (шир.с, 2H), 2,30 (шир.с, 4H), 2,15 (шир.м, 2H), 2,07 (м, 1H), 1,96 (с, 2H), 1,65 (д, 2H), 1,41 (т, 2H), 1,35 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 388

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(2-морфолин-4-илэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 388А

5-бром-6-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 2-морфолиноэтанол вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола в Примере 329В.

ПРИМЕР 388В

5-циано-6-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 388А вместо соединения Примера 329В в Примере 335А.

ПРИМЕР 388С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(2-морфолин-4-илэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индол-5-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 388В вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,09 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,34-7,36 (м, 4H), 7,04-7,06 (м, 3H), 6,78 (дд, 1H), 6,63 (д, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,61 (т, 2H), 3,58 (м, 4H), 3,05 (шир.с, 4H), 2,89 (шир.с, 4H), 2,65 (шир.с, 4H), 2,32-2 (шир.с, 2H), 2,15 (шир.с, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 389

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]окси}фенил)сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 389А

1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ол

Пиперидин-4-ол (7,8 г) и дигидро-2H-пиран-4(3H)-он (5,0 г) растворяли в изопропоксиде титана(IV) (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли метанол (40 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. NaBH₄ (3,8 г) добавляли несколькими порциями в течение одного часа. Через два часа добавляли 1н водный раствор NaOH, с последующим добавлением этилацетата. После фильтрования через целит слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией с использованием CH₂Cl₂ с 5-10% 7н NH₃ в метаноле.

ПРИМЕР 389В

3-нитро-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-илокси)бензолсульфонамид

Соединение Примера 389А (370 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли 95% раствор NaH (200 мг). После перемешивания в течение 10 минут добавляли 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (420 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией с использованием CH_2Cl_2 с 6-10% 7н NH_3 в метаноле, с последующим суспендированием в простом диэтиловом эфире и отфильтровыванием твердого продукта.

ПРИМЕР 389С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-(3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)окси]фенил)сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 389В вместо соединения Примера 1F в Примере 1G, за исключением того, что в данном примере для хроматографии использовали 5-7% метанола в CH_2Cl_2 .

^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,07 (шир.с, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 7,92 (д, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,33 (м, 5Н), 7,04 (м, 3Н), 6,77 (дд, 1Н), 6,58 (д, 1Н), 6,35 (с, 1Н), 6,14 (с, 1Н), 4,85 (с, 1Н), 3,93 (дд, 2Н), 3,27 (м, 4Н), 2,98 (шир.м, 2,72 (с, 2Н), 2,16 (м, 6Н), 2,04 (м, 2Н), 1,95 (с, 2Н), 1,84 (м, 4Н), 1,55 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 390

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-(4-[(4-морфолин-4-илбут-2-инил)окси]-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 390А

4-морфолинобут-2-ин-1-ол

К смеси морфолина (4,36 г) в толуоле (15 мл) добавляли 4-хлорбут-2-ин-1-ол (2,09 г) в толуоле (5 мл). Смесь перемешивали при 85°C в течение трех часов. После охлаждения твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат подвергали вакуумной перегонке с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 390В

4-(4-морфолинобут-2-инилокси)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 390А вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола в Примере 279А.

ПРИМЕР 390С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индол-5-илокси)-N-(4-[(4-морфолин-4-илбут-2-инил)окси]-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 390В вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,17 (с, 1Н), 8,40 (д, 1Н), 8,11 (дд, 1Н), 7,49-7,53 (м, 2Н), 7,39-7,42 (м, 4Н), 7,34 (д, 2Н), 7,17 (д, 1Н), 7,04 (д, $J=8,54$ Гц, 2Н), 6,85 (дд, 1Н), 6,64 (дд, 1Н), 6,40 (с, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 5,15 (с, 2Н), 3,52-3,54 (м, 4Н), 3,04 (шир.с, 4Н), 2,78 (шир.с, 2Н), 2,37-2,39 (м, 4Н), 2,12-2,20 (шир.с, 6Н), 1,95 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 391

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-этинил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-

4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 391А

6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)-5-((триизопропилсилил)этинил)пиридин-3-сульфонамид

- 5 Соединение Примера 329В (0,176 г), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,176 г), йодид меди(I) (0,010 г), диметилацетамид (2,5 мл) и триэтиламин (0,105 мл) объединяли, промывали азотом и перемешивали в течение 2 минут. Добавляли (триизопропил) ацетилен (0,135 мл) и реакционную смесь снова промывали азотом, нагревали при 60°C в течение ночи, разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным соевым
10 раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием 10-30% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 391В

5-этинил-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

- 15 Соединение Примера 391А (0,205 г) в тетрагидрофуране (3 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали тетрабутиламмонийфторидом (1М в тетрагидрофуране) (0,906 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Добавляли дополнительное количество тетрабутиламмонийфторида (1М в тетрагидрофуране) (1,8 мл) и смесь нагревали при 40°C в течение 45 минут.
20 Добавляли твердый тетрабутиламмонийфторид (0,253 г) и нагревание продолжали в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и затем хроматографировали на силикагеле с использованием 0-2% метанола в дихлорметане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 391С

- 25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-этинил-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-4-илокси)бензамид

- Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 391В вместо соединения Примера
30 1F в Примере 177.

- ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ м.д. 11,23 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,28 (м, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,04 (м, 2H), 6,98 (т, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,44 (д, 1H), 6,27 (м, 2H), 4,55 (с, 1H), 4,25 (д, 2H), 3,87 (дд, 2H), 3,34 (м, 2H), 3,06 (м, 4H), 2,81 (м, 1H), 2,20 (м, 6H), 2,04 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,65 (дд, 2H), 1,35 (м, 5H), 0,92 (м, 6H).
35

ПРИМЕР 392

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(2-морфолин-4-илэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индол-4-илокси)
40 бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 388В вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

- ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,15 (с, 1H), 10,99 (с, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,07 (м, 3H), 6,89 (м, 1H), 6,66 (дд, 1H), 6,26 (м, 3H), 4,59 (т, 2H), 3,58 (м, 4H), 3,05 (м, 4H), 2,87 (м, 4H), 2,62 (м, 4H), 2,24 (м, 6H), 1,98 (м, 2H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).
45

ПРИМЕР 393

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{5-циано-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-
(1Н-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 55В
5 вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 385В вместо соединения Примера
1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,17 (с, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н),
7,58 (д, 1Н), 7,36 (д, 2Н), 7,25 (с, 1Н), 7,07 (м, 3Н), 6,89 (м, 1Н), 6,68 (м, 1Н), 6,27 (м, 3Н),
10 4,60 (с, 1Н), 4,54 (с, 1Н), 3,78 (м, 2Н), 3,60 (м, 2Н), 3,33 (м, 2Н), 3,09 (м, 4Н), 2,92 (м, 2Н),
2,36 (м, 2Н), 2,16 (м, 2Н), 1,97 (с, 2Н), 1,87 (м, 4Н), 1,40 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 394

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{4-[(3-гидрокси-4-метоксифенил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1Н-индол-5-
15 илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 5-амино-2-метоксифенол
вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 187А вместо 4-
хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

ПРИМЕР 395

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(2,3-
20 ди-гидро-1Н-индол-4-илокси)-N-({ 4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил }
сульфонил)бензамид

Соединение Примера 103 (676 мг) и NaCNBH₃ (49 мг) объединяли в уксусной кислоте
(10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь
25 разбавляли водой и экстрагировали смесью 95/5 CH₂Cl₂/метанол. Органический слой
концентрировали, и неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ с
использованием колонки C18, 250×50 мм, 10 микрон, и элюировали с использованием
градиента 20-100% CH₃CN vs. 0,1% трифторуксусной кислоты в воде, с получением
указанного в заголовке соединения в виде бистрифторацетатной соли.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,57 (шир.с, 1Н), 9,70, 9,50 (оба оч.шир.с,
всего 2Н), 8,57 (д, 1Н), 8,20 (шир.д, 1Н), 7,85 (дд, 1Н), 7,50 (д, 1Н), 7,40 (д, 2Н), 7,26 (д,
1Н), 7,10 (д, 2Н), 6,82 (дд, 1Н), 6,75 (дд, 1Н), 6,40 (д, 1Н), 6,27 (д, 1Н), 5,94 (д, 1Н), 4,00,
3,70 (оба оч.шир.м всего 8Н), 3,55 (оч. шир.м, 3Н), 3,42 (т, 2Н), 3,37 (оч. шир.м, 1Н), 3,10
35 (шир.м, 2Н), 2,80 (м, 6Н), 2,20 (шир.м, 4Н), 2,03 (с, 2Н), 1,82 (шир.м, 2Н), 1,46 (т, 2Н), 0,96
(с, 6Н).

ПРИМЕР 396

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(пиридин-3-иламино)
40 бензамид

ПРИМЕР 396А

Метил 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-
2-(пиридин-3-иламино)бензоат

Раствор соединения Примера 18Е (500 мг), карбоната цезия (429 мг), ацетата палладия
45 (II) (21 мг), рац-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (58,5 мг) и толуола (6,4 мл)
дегазировали при помощи N₂. Смесь перемешивали при 115°С в течение 5 минут. После
охлаждения до комнатной температуры добавляли пиридин-3-амин (106 мг) и
реакционную смесь дегазировали снова при помощи N₂ и перемешивали при 115°С в

течение 45 минут. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали H_2O , насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента $CH_2Cl_2/1\%$ метанола с получением

указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 396В

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(пиридин-3-иламино)бензойная кислота, 2-хлористоводородная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 396А вместо соединения Примера 224С в Примере 224D.

ПРИМЕР 396С

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(4-(1-метилпиперидин-4-иламино)-3-нитрофенилсульфонил)-2-(пиридин-3-иламино)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 396В вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 21А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,32-11,40 (шир.с, 1H), 9,21-9,39 (шир.с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,09 (дд, 1H), 7,98-8,07 (м, 1H), 7,94 (дд, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,52-7,58 (м, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,24-7,30 (м, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,08 (д, 2H), 6,53 (д, 1H), 6,33 (дд, 1H), 3,81-3,96 (шир.с, 2H), 3,02-3,12 (шир.с, 6H), 2,67-2,80 (м, 5H), 2,07-2,32 (м, 8H), 1,98 (с, 3H), 1,70-1,85 (шир.с, 1H), 1,41 (т, 3H), 0,95 (с, 6H).

ПРИМЕР 397

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]амино}фенил}сульфонил)-2-(пиридин-3-иламино)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 396В вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 173С вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 9,10-9,33 (шир.с, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,12 (дд, 1H), 8,00-8,07 (м, 1H), 7,96 (дд, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,53-7,59 (м, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,25-7,31 (м, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,09 (д, 2H), 6,53 (с, 1H), 6,36 (м, 1H), 4,28-4,75 (шир.с, 1H), 3,90-4,09 (м, 8H), 3,51-3,61 (м, 2H), 3,35 (м, 8H), 3,01-3,18 (шир.с, 4H), 2,15-2,26 (м, 1H), 1,88-2,09 (м, 5H), 1,56-1,86 (м, 4H), 1,44 (т, 2H), 0,96 (с, 6H).

ПРИМЕР 398

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]амино}фенил}сульфонил)-2-(пиридин-3-илокси)бензамид

ПРИМЕР 398А

метиловый эфир 4-фтор-2-(пиридин-3-илокси)-бензойной кислоты

Указанное в заголовке соединение получали, используя метил 2,4-дифторбензоат вместо этил 2,4-дифторбензоата и 3-гидроксипиридин вместо 5-гидроксииндазола в Примере 20А.

ПРИМЕР 398В

метиловый эфир 4-{4-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметил-циклогекс-1-енилметил]пиперазин-1-ил}-2-(пиридин-3-илокси)-бензойной кислоты

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 398А вместо соединения Примера 20А в Примере 20D.

ПРИМЕР 398С

4-{4-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметил-циклогекс-1-енилметил]пиперазин-1-ил}-2-(пиридин-3-илокси)-бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 398В вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 398D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(пиридин-3-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 398С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 173С вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,36 (д, 1H), 8,11 (т, 1H), 8,08 (т, 2H), 7,70 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,15 (дд, 1H), 7,10-7,03 (м, 3H), 7,00 (дд, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,43 (д, 1H), 3,99-3,93 (м, 3H), 3,86 (м, 1H), 3,13 (м, 6H), 2,78 (шир.с, 2H), 2,30-2,05 (м, 10H), 1,98 (шир.с, 2H), 1,92-1,67 (м, 6H), 1,57 (м, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 399

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-илокси)бензамид

ПРИМЕР 399А

трет-бутил 5-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат

Смесь 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ол хлористоводородной кислоты (1,0 г), ди-трет-бутилдикарбоната (1,27 г) и 1,0н NaOH (14,5 мл) в диоксане (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Водный слой нейтрализовали при помощи 5% HCl. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 399В

трет-бутил 5-(2-(этоксикарбонил)-5-фторфенокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 399А вместо 5-гидроксииндазола в Примере 20А.

ПРИМЕР 399С

трет-бутил 5-(5-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(этоксикарбонил)фенокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 399В вместо соединения Примера 20А в Примере 20D.

ПРИМЕР 399D

2-(2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 399С вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 399Е

2-(2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойный 3-нитро-4-

((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)бензолсульфоновый ангидрид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 399D вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

ПРИМЕР 399F

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1,2,3,4-
тетрагидроизохинолин-5-илокси)бензамид

Смесь соединения Примера 399Е (0,058 г) и трифторуксусной кислоты (1 мл) в
дихлорметане (10 мл) перемешивали в течение 2 часов. Растворитель удаляли, и остаток
10 брали для поглощения в этилацетат. Смесь затем промывали насыщенным раствором
NaHCO₃, насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и
концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,36 (т, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,36
15 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 6,93-6,97 (м, 2H), 6,73 (д, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,33 (д, 1H), 6,26 (д, 1H),
4,19 (с, 2H), 3,85 (дд, 2H), 3,05-3,09 (м, 6H), 2,77 (с, 2H), 2,17-2,24 (м, 6H), 1,98-1,99 (м, 2H),
1,60-1,63 (м, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 400

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-
20 индазол-4-илокси)-N-(3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}
сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 400А

трет-бутиловый эфир 4-гидрокси-индазол-1-карбоновой кислоты и трет-бутиловый
эфир 4-гидрокси-индазол-2-карбоновой кислоты

25 4-Гидроксииндазол (3,94 г) добавляли к тетрагидрофурану (250 мл) и охлаждали до
0°C с использованием ледяной бани. Добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в
минеральном масле, 1,23 г) и смесь перемешивали при 0°C в течение пяти минут. Смеси
давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали еще в течение 20 минут.
Смесь снова охлаждали до 0°C с использованием ледяной бани и добавляли трет-
30 бутилдиметилхлорсилан (4,65 г). Смеси давали нагреться до комнатной температуры
и перемешивали в течение 16 часов. Объем растворителя уменьшали в вакууме, остаток
подвергали вакуум-фильтрации над слоем силикагеля и промывали этилацетатом, и
растворитель удаляли в вакууме. К остатку добавляли ацетонитрил (200 мл), ди-трет-
бутилдикарбонат (7,06 г) и 4-(диметиламино)пиридин (0,359 г). Смесь перемешивали
35 при комнатной температуре в течение трех часов, и растворитель удаляли в вакууме.
К остатку добавляли тетрагидрофуран (200 мл) и тетрабутиламмонийфторид (1М в
тетрагидрофуране, 82 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение
четырех дней, растворитель удаляли в вакууме, и осуществляли поглощение остатка в
этилацетат. Смесь экстрагировали насыщенным водным раствором хлорида аммония,
40 экстрагировали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом
натрия. Смесь подвергали вакуум-фильтрации через силикагель, и растворитель удаляли
в вакууме с получением смеси двух продуктов, которую использовали на следующей
стадии без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 400В

45 метиловый эфир 4-фтор-2-(1Н-индазол-4-илокси)-бензойной кислоты

Соединение Примера 400А (5,56 г) добавляли к диглиму (200 мл) и добавляли трет-
бутоксид калия (1М в тетрагидрофуране, 30,8 мл). Смесь перемешивали при комнатной
температуре в течение 15 минут, добавляли метил 2,4-дифторбензоат и смесь нагревали

при 115°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали, растворитель удаляли в вакууме, осуществляли поглощение остатка в дихлорметан (100 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (22,6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, растворитель удаляли в вакууме, осуществляли поглощение остатка в этилацетат и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, и органический слой сушили при помощи безводного сульфата натрия. Полученное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 30% этилацетата (в гексане), увеличивая до 40% этилацетата (в гексане).

ПРИМЕР 400C

метилловый эфир 2-(1H-индазол-4-илокси)-4-пиперазин-1-ил-бензойной кислоты
Соединение Примера 400B (2,00 г) и пиперазин (2,71 г) добавляли к диметилсульфоксиду (60 мл) и нагревали до 100°C в течение одного часа. Смесь охлаждали, добавляли к дихлорметану, промывали водой два раза, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования растворитель удаляли в вакууме.

ПРИМЕР 400D

метилловый эфир 4-{4-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енилметил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индазол-4-илокси)-бензойной кислоты

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 218A вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 400C вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1A.

ПРИМЕР 400E

4-{4-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметил-циклогекс-1-енилметил]пиперазин-1-ил}-2-(1H-индазол-4-илокси)-бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400D вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 400F

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400E вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,09 (с, 1H), 8,56 (т, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,16-7,05 (м, 4H), 6,99 (д, 1H), 6,80 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,19 (дд, 1H), 3,87 (дд, 2H), 3,25-3,12 (м, 6H), 2,78 (м, 2H), 2,30-2,16 (м, 6H), 1,97 (шир.с, 2H), 1,90 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,53 (м, 1H), 1,40 (т, 2H), 1,29 (м, 3H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 401

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2H-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 401A

N-[(4-хлор-3-нитрофенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400E вместо соединения Примера 1E и 4-хлор-3-нитробензолсульфонамид вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,04 (с, 1H), 8,17 (шир.с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,66-7,61 (м, 2H), 7,38 (д, 2H), 7,11-7,01 (м, 4H), 6,79 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,10 (дд, 1H), 3,38-3,05 (м, 8H), 2,73 (шир.с, 2H), 2,19 (м, 2H), 2,00 (шир.с, 2H), 1,44 (т, 2H), 0,95 (с, 6H).

ПРИМЕР 401В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2H-пиран-4-илпиперидин-4-ил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 173В вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 401А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,05 (шир.с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,11-7,03 (м, 4H), 6,98 (д, 1H), 6,77 (дд, 1H), 6,48 (д, 1H), 6,18 (м, 1H), 3,69-3,52 (м, 4H), 3,12 (м, 6H), 2,76 (шир.с, 2H), 2,67 (м, 4H), 2,28-2,16 (м, 6H), 2,09-2,01 (м, 2H), 1,97 (шир.с, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,50-1,38 (м, 6H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 402

транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)-N-({4-[(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя транс-4-морфолин-4-ил-циклогексиламин вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 401А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,02 (шир.с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,65-7,55 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,10-7,03 (м, 4H), 6,97 (м, 1H), 6,76 (дд, 1H), 6,44 (м, 1H), 6,17 (т, 1H), 3,95 (м, 2H), 3,77 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,10 (м, 6H), 2,75 (шир.с, 2H), 2,28-2,14 (м, 8H), 2,06 (м, 2H), 1,97 (шир.с, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,71 (м, 2H), 1,55 (м, 4H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 403

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 403А

метил 4-фтор-2-(3-фтор-2-нитрофенокси)бензоат

К раствору метил 4-фтор-2-гидроксibenзоата (3,0 г) в тетрагидрофуране (65 мл) добавляли трет-бутоксид калия (1,979 г) по порциям. Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут и добавляли по каплям раствор 1,3-дифтор-2-нитробензола (2,338 г) в тетрагидрофуране (15 мл). Через 1 час реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 18 часов. Реакцию гасили водой (10 мл), разбавляли насыщенным соевым раствором (75 мл) и экстрагировали метиленхлоридом (2×75 мл). Неочищенный продукт выделяли путем концентрирования и очищали на силикагеле, элюировали с использованием ступенчатого градиента 10, 20, 50% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 403В

метил 2(3-(бис(4-метоксифенил)метиламино)-2-нитрофенокси)-4-фторбензоат

К раствору соединения Примера 403А (3,82 г) и бис(4-метоксифенил)метанамина (4,51 г) в N-метил-2-пирролидиноне (65 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-

амин (4,30 мл) и смесь нагревали при 100°C в течение 24 часов. Неочищенный продукт, выделенный путем концентрирования, очищали на силикагеле и элюировали с использованием ступенчатого градиента 10, 25 и 65% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 403C

метил 2-(2-амино-3-(бис(4-метоксифенил)метиламино)фенокси)-4-фторбензоат

К раствору соединения Примера 403B (2,76 г) в тетрагидрофуране (125 мл) в сосуде высокого давления из нержавеющей стали добавляли никелевый катализатор (2,76 г).

Смесь перемешивали в течение 1 часа при давлении водорода 30 ф/дюйм² (2,109 кг/см²) и температуре окружающей среды. Смесь фильтровали через нейлоновую мембрану для удаления катализатора и концентрировали с получением продукта.

ПРИМЕР 403D

метил 2-(1-(бис(4-метоксифенил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-илокси)-4-фторбензоат

К раствору соединения Примера 403C (1,25 г) в триэтилортоформате (30 мл) добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (0,75 мл). Смесь перемешивали в течение 18 часов, гасили медленным добавлением 50% насыщенного водного раствора карбоната натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Неочищенный продукт выделяли путем концентрирования, очищали на силикагеле и элюировали с использованием ступенчатого градиента 25, 50 и 70% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 403E

метил 2-(1-(бис(4-метоксифенил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-илокси)-4-(пиперазин-1-ил)бензоат

Раствор соединения Примера 403D (500 мг) и пиперазин (420 мг) в диметилсульфоксиде (9 мл) нагревали при 100°C в течение 3 часов. Неочищенный продукт выделяли путем концентрирования и, после водной обработки, смесь очищали на силикагеле и элюировали с использованием ступенчатого градиента 5 и 10% метанола в метиленхлориде с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 403F

метил 2-(1-(бис(4-метоксифенил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

К раствору соединения Примера 403E (430 мг) и соединения Примера 218A (259 мг) в дихлорметане (13 мл) добавляли триацетоксиборогидрид натрия (323 мг) по порциям. После перемешивания в течение 42 часов реакцию медленно гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (80 мл) и экстрагировали метиленхлоридом (2×70 мл). Неочищенный продукт выделяли путем концентрирования, очищали на силикагеле и элюировали с использованием ступенчатого градиента 0, 2, 10% метанола в метиленхлориде с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 403G

2-(1-(бис(4-метоксифенил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

К раствору соединения Примера 403F (545 мг) в смеси метанола (7,50 мл) и тетрагидрофурана (7,50 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (269 мг) в воде (3,0 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 18 часов и затем концентрировали. Остаток смешивали с водой (100 мл) и pH доводили до ~7 с использованием водного раствора 1M хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагировали при помощи 10% метанола в метиленхлориде (10×50 мл), и объединенные органические слои концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 403Н

2-(1-(бис(4-метоксифенил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-*N*-(3-нитро-4-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонил)бензамид

К раствору соединения Примера 403G (200 мг), соединения Примера 1F (99 мг), триэтиламина (0,122 мл), *N,N*-диметилпиридин-4-амин (77 мг) в смеси дихлорметана (8 мл) и *N,N*-диметилформамида (1 мл) добавляли N^1 -((этилимино)метил)- N^3,N^3 -диметилпропан-1,3-диамин хлористоводородную кислоту (96 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагеле, элюируя с использованием ступенчатого градиента 80 и 100% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 403I

2-(1*H*-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-*N*-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Раствор соединения Примера 403Н (174 мг) и дихлорметана (25 мл) охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли по каплям 2,2,2-трифторуксусную кислоту (25 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут в атмосфере азота и ледяную баню удаляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи обращенно-фазовой хроматографии с использованием аммонийацетатного буфера в ацетонитриле с получением указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, пиридин- d_5) δ 9,30 (д, 1H), 8,69 (т, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,26 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,72-6,66 (м, 2H), 5,53 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 3,32 (м, 2H), 3,18 (т, 2H), 2,03 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,13 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,40-1,29 (м, 4H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 404

N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1*H*-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 404А

5-хлор-6-((4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид
Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 387А вместо соединения Примера 329А и соединение Примера 306С вместо (тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метанола в Примере 329В.

ПРИМЕР 404В

N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1*H*-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 404А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 13,09 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,03-7,10 (м, 4H), 6,79 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,50 (д, 2H), 3,76-3,81 (м, 2H), 3,57-3,63 (м, 2H), 3,04 (шир.с, 4H), 2,84 (шир.с, 2H),

2,18 (м, 2H), 1,82-1,92 (м, 4H), 1,42 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 405

N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 404А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 55В вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,21 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,27 (т, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,93 (т, 1H), 6,69 (дд, 1H), 6,36 (д, 1H), 6,28 (д, 1H), 6,26 (д, 1H), 4,51 (д, 2H), 3,73-3,79 (м, 2H), 3,55-3,61 (м, 2H), 3,08 (шир.с, 4H), 2,86 (шир.с, 2H), 2,31 (шир.с, 2H), 2,18 (м, 2H), 1,95 (с, 2H), 1,79-1,90 (м, 4H), 1,36 (т, 2H), 0,92 (с, 6H).

ПРИМЕР 406

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-циано-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 385В вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,03 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,00-7,08 (м, 4H), 6,77 (дд, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,07 (д, 1H), 4,55 (д, 2H), 3,77-3,81 (м, 2H), 3,58-3,63 (м, 2H), 3,20 (шир.с, 4H), 2,19 (шир.с, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,85-1,92 (м, 4H), 1,42 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 407

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 407А

(R)-трет-бутил 1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-илкарбамат

К раствору (R)-трет-бутилпирролидин-3-илкарбамата (500 мг), 1,1-дифтор-2-йодэтана (618 мг) в N,N-диметилформамиде (6 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,403 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 72 часов при 70°C. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный продукт очищали на силикагеле и элюировали с использованием ступенчатого градиента 0, 2 и 5% метанола в метиленхлориде с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 407В

(R)-1-(2, 2-дифторэтил)пирролидин-3-амин

К раствору соединения Примера 407А (525 мг) в смеси дихлорметана (3 мл) и метанола (2,0 мл) добавляли раствор 4М хлористого водорода в диоксане (5,24 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 407С

(R)-4-(1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

К раствору соединения Примера 407В (468 мг) в тетрагидрофуране (20 мл), N-этил-N-изопропилпропан-2-амине (2,193 мл) и N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (473 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение

72 часов. Неочищенный продукт выделяли путем концентрирования, очищали на силикагеле и элюировали с использованием ступенчатого градиента 0,5, 2,5 и 5% метанола в метиленхлориде с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 407D

5 (R)-2-(1-(бис(4-метоксифенил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-нитрофенилсульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 407C вместо соединения Примера 1F в Примере 403N.

10 ПРИМЕР 407E

2-(1*H*-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(3*R*)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

15 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 407D вместо соединения Примера 403N в Примере 403I.

¹H ЯМР (400 МГц, пиридин-*d*₅) δ 9,26 (д, 1H), 8,60-8,55 (м, 2H), 8,39 (м, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,86 (д, 1H), 6,72-6,69 (м, 2H), 6,00-6,33 (м, 1H), 5,27 (м, 2H), 4,09 (м, 1H), 3,03 (м, 4H), 2,96-2,86 (м, 4H), 2,81-2,74 (м, 3H), 2,48 (м, 1H), 2,26 (м, 3H), 2,13 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,67 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 408

2-(1*H*-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

25 ПРИМЕР 408A

2-(1-(бис(4-метоксифенил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(4-((4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метокси)-3-нитрофенилсульфонил)бензамид

30 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 306D вместо соединения Примера 1F в Примере 403N.

ПРИМЕР 408B

2-(1*H*-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

35 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 408A вместо соединения Примера 403N в Примере 403I.

¹H ЯМР (400 МГц, пиридин-*d*₅) δ 9,01 (д, 1H), 8,57 (м, 2H), 7,99 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,73-6,70 (м, 2H), 5,35 (м, 2H), 4,36 (с, 1H), 4,31 (с, 1H), 3,88 (м, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,15 (м, 4H), 2,07-1,92 (м, 6H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 409

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1*H*-индазол-4-илокси)бензамид

45 ПРИМЕР 409A

(4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил метансульфонат

Смесь соединения Примера 306C (1,4 г), метансульфонилхлорида (1,054 мл),

триэтиламина (2,99 мл) и 4-(диметиламино)пиридина (0,051 г) в CH_2Cl_2 (20 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 часов, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием 30% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением продукта.

ПРИМЕР 409B

2-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион

Смесь соединения Примера 409A (1,8 г) и фталимида калия (2,356 г) в N,N-диметилформамиде (30 мл) нагревали при 150°C в течение ночи, разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием 30% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением продукта.

ПРИМЕР 409C

(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин

Смесь соединения Примера 409B (1,4 г) и гидразина (1,548 мл) в этаноле (40 мл) нагревали при 70°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, суспендировали с CH_2Cl_2 (200 мл), и твердое вещество удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием 100:5:1 смеси этилацетат/метанол/ NH_4OH в качестве элюента с получением продукта.

ПРИМЕР 409D

4-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Смесь 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (0,44 г), соединения Примера 409C (0,266 г) и триэтиламина (1,11 мл) в тетрагидрофуране (10 мл) нагревали при 70°C в течение ночи, разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием 50% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением продукта.

ПРИМЕР 409E

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 409D вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 400E вместо соединения Примера 26C в Примере 177.

^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 13,09 (с, 1H), 8,59 (т, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,04-7,13 (м, 5H), 6,79 (дд, 1H), 6,51 (д, 1H), 6,18 (д, 1H), 3,70-3,79 (м, 4H), 3,50-3,56 (м, 2H), 3,15 (шир.с, 4H), 2,78 (шир.с, 2H), 2,32 (шир.с, 4H), 2,17 (шир.с, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,75-1,83 (м, 4H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 410

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[6-{[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил}сульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 410A

5-нитро-3-(трифторметил)пиридин-2-ол

3-(Трифторметил)пиридин-2-ол (2,3 г) добавляли к концентрированной серной кислоте (15 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 минут. К этому раствору добавляли азотную кислоту (дымящую) (6 мл) по каплям в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и нагревали при 50°C в течение 3 часов. После охлаждения реакцию смесь выливали

на лед (200 г) и смесь экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

5 ПРИМЕР 410B

2-хлор-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин

Смесь соединения Примера 410A (1,69 г), пентахлорида фосфора (2,03 г) и фосфорилтрихлорида (0,97 мл) нагревали при 90°C в течение 3 часов. После охлаждения реакционную смесь выливали на лед и экстрагировали этилацетатом три раза. Экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 1:9 этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения.

15 ПРИМЕР 410C

Смесь железа (1,5 г) и хлорида аммония (2,38 г) в воде (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. К этой суспензии добавляли соединение Примера 410B в метаноле (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество железа (1,8 г) и смесь перемешивали еще в течение 3 часов. Твердое вещество отфильтровывали из реакционной смеси, и фильтрат распределяли между водой и этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 1:4 этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения.

25 ПРИМЕР 410D

6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-сульфонилхлорид

При охлаждении льдом, тионилхлорид (4 мл) добавляли по каплям в течение 20 минут к воде (27 мл). Смесь перемешивали в течение ночи 12 часов с получением SO_2 -содержащего раствора. Отдельно, соединение Примера 410C (1,14 г) в диоксане (5 мл) добавляли к концентрированной HCl (20 мл) при 0°C . Раствор перемешивали в течение 5 минут. К этой смеси добавляли нитрит натрия (0,44 г) в воде (6 мл) по каплям при 0°C . Раствор перемешивали при 0°C в течение трех часов. В ходе этого процесса любые образовавшиеся твердые вещества измельчали при помощи стеклянного стержня, чтобы убедиться, что соединение Примера 410C полностью прореагировало. К SO_2 -содержащему раствору добавляли хлорид меди(I) (0,115 г). Затем к этому раствору добавляли диазотированное соединение Примера 410C при 0°C . Раствор перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 1:20 этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения.

40 ПРИМЕР 410E

6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 410D вместо 5-бром-6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида в Примере 329A.

45 ПРИМЕР 410F

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 410Е вместо соединения Примера 329А и соединение Примера 306С вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола в Примере 329В.

ПРИМЕР 410G

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 410F вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,05 (с, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,17 (д, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,62 (д, 1Н), 7,37 (д, 2Н), 7,00-7,08 (м, 4Н), 6,78 (дд, 1Н), 6,51 (с, 1Н), 6,11 (д, 1Н), 4,56 (д, 2Н), 3,77-3,80 (м, 2Н), 3,57-3,62 (м, 2Н), 3,18 (шир.с, 2Н), 2,32 (шир.с, 4Н), 2,18 (шир.с, 2Н), 1,99 (с, 2Н), 1,81-1,90 (м, 4Н), 1,42 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 411

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-циклопропилморфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 432А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,09 (с, 1Н), 8,57 (м, 1Н), 8,37 (д, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 7,56 (дд, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,38-7,31 (м, 3Н), 7,11-7,07 (м, 3Н), 6,97 (д, 1Н), 6,80 (дд, 1Н), 6,52 (д, 1Н), 6,17 (д, 1Н), 3,84 (д, 1Н), 3,24-3,10 (м, 6Н), 2,93 (д, 2Н), 2,76 (м, 2Н), 2,73 (с, 2Н), 2,34-2,10 (м, 8Н), 1,97 (шир.с, 2Н), 1,67 (м, 1Н), 1,40 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н), 0,47-0,26 (м, 4Н).

ПРИМЕР 412

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4,4-дифторциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 412А

трет-бутил (4,4-дифторциклогексил)метилкарбамат

Трет-бутил (4-оксоциклогексил)метилкарбамат (5 г) и трифторид диэтиламиносеры (7,45 г) перемешивали в дихлорметане (100 мл) в течение 24 часов. Смесь гасили при помощи рН 7 буфера (100 мл) и выливали в простой эфир (400 мл). Полученный раствор разделяли, и органический слой промывали два раза водой и один раз насыщенным соевым раствором и затем концентрировали с получением неочищенного продукта и фторолефина в 3:2 соотношении. Осуществляли поглощение неочищенного продукта в тетрагидрофуран (70 мл) и воду (30 мл) и добавляли N-метилморфолин-N-оксид (1,75 г) и OsO₄ (2,5% масс. раствор в трет-бутаноле) и смесь перемешивали в течение 24 часов. Затем добавляли Na₂S₂O₃ (10 г) и смесь перемешивали в течение 30 минут. Смесь затем разбавляли простым эфиром (300 мл), и полученный раствор разделяли и промывали два раза водой и один раз насыщенным соевым раствором и концентрировали. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле с использованием 5-10% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 412В

(4,4-дифторциклогексил)метанамин

Раствор соединения Примера 412А (3 г) в дихлорметане (35 мл), трифторуксусной кислоте (15 мл) и триэтилсилане (1 мл) перемешивали в течение 2 часов. Раствор концентрировали, затем концентрировали из толуола и оставляли в условиях высокого вакуума в течение 24 часов. Полутвердое вещество брали для поглощения в смесь простой эфир/гексан и фильтровали с получением продукта в виде его соли трифторуксусной кислоты.

ПРИМЕР 412С

4-((4,4-дифторциклогексил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 412В вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189А.

ПРИМЕР 412D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(4,4-дифторциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 412С вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,16 (с, 1Н), 11,70 (шир.с, 1Н), 8,65 (м, 1Н), 8,44 (д, 1Н), 7,87 (д, 1Н), 7,61 (дд, 2Н), 7,41 (д, 2Н), 7,02-7,20 (м, 4Н), 6,88 (дд, 1Н), 6,58 (д, 1Н), 6,26 (дд, 1Н), 3,22 (м, 4Н), 2,86 (м, 2Н), 2,20-2,35 (м, 7Н), 2,14 (с, 2Н), 2,10 (м, 2Н), 2,03 (м, 2Н), 1,91 (м, 2Н), 1,87 (м, 2Н), 1,46 (м, 2Н), 1,27-1,39 (м, 3Н), 1,00 (с, 6Н).

ПРИМЕР 413

N-[(5-хлор-6-{[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 413А

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 387А вместо 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида и соединение Примера 409С вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 413В

N-[(5-хлор-6-{[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 413А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,14 (с, 1Н), 8,19 (д, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,36 (д, 2Н), 7,31 (шир.с, 1Н), 7,08-7,17 (м, 2Н), 7,06 (д, 2Н), 6,80 (дд, 1Н), 6,53 (д, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 3,70-3,78 (м, 4Н), 3,43-3,54 (м, 2Н), 3,18 (шир.с, 4Н), 2,81 (с, 2Н), 2,26 (шир.с, 4Н), 2,17 (шир.с, 2Н), 1,97 (с, 2Н), 1,64-1,80 (м, 4Н), 1,40 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 414

транс-N-({5-хлор-6-[(4-метоксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил)сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 414А

цис-(4-метоксициклогексил)метанол и транс-(4-метоксициклогексил)метанол

Этил 4-метоксициклогексанкарбоксилат (1 г) в тетрагидрофуране (10 мл) обрабатывали 1,0н раствором LiAlH_4 в ТГФ (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили водой (0,6 мл), затем 2,0н водным раствором NaOH (0,2 мл). Смесь перемешивали еще в течение 20 минут, и твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат брали для поглощения в этилацетат, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси цис и транс изомеров.

ПРИМЕР 414В

5-хлор-6-((транс-4-метоксициклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 387А вместо соединения Примера 329А и соединение Примера 414А вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола в Примере 329В. Транс-изомер выделяли колоночной флэш-хроматографией на силикагеле.

ПРИМЕР 414С

транс-N-({5-хлор-6-[(4-метоксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 414В вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 13,10 (с, 1Н), 8,27 (д, 1Н), 7,85 (д, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,59 (д, 1Н), 7,36 (д, 2Н), 7,03-7,10 (м, 4Н), 6,79 (дд, 1Н), 6,53 (д, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 4,19 (д, 2Н), 3,24 (с, 3Н), 3,20 (м, 4Н), 3,07-3,10 (м, 2Н), 2,93 (шир.с, 2Н), 2,39 (с, 4Н), 2,18 (с, 2Н), 1,98-2,02 (м, 4Н), 1,70-1,86 (м, 3Н), 1,42 (т, 2Н), 1,08-1,17 (м, 4Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 415

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(2,2-дифторэтил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

ПРИМЕР 415А

трет-бутил 2-((2-нитро-4-сульфамоилфениламино)метил)морфолин-4-карбоксилат
Этот Пример получали, используя *трет*-бутил 2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилат вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 415В

4-(морфолин-2-илметиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Раствор соединения Примера 415А (0,8 г) в метиленхлориде (10 мл) и трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворители выпаривали и остаток растирали в порошок с простым диэтиловым эфиром. Полученное твердое вещество растворяли в 5% водном растворе карбоната натрия (20 мл). Раствор упаривали досуха и полученное твердое вещество растирали в порошок с 10% раствором метанола в дихлорметане несколько раз. Выпаривание органического растворителя давало указанное в заголовке соединение.

ПРИМЕР 415С

4-((4-(2,2-дифторэтил)морфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

К раствору соединения Примера 415В (633 мг) в безводном N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли карбонат натрия (254 мг) и 2,2-дифторэтилийодид (422 мг). После перемешивания при 110°C в течение 48 часов смесь концентрировали. Остаток смешивали с водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Неочищенный продукт очищали на

колонке с силикагелем, используя в качестве элюента 10% метанола в метиленхлориде, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 415D

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(2,2-дифторэтил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 415C вместо соединения Примера 428D в Примере 428E.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,26 (д, 1H), 8,87 (т, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,37 (дд, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,96 (д, 1H), 6,72-6,69 (м, 2H), 6,31, 6,20, 6,09 (тт, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,86 (д, 1H), 3,68 (дт, 1H), 3,54-3,41 (м, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,97 (д, 1H), 2,83-2,75 (м, 4H), 2,69 (д, 1H), 2,35 (дт, 1H), 2,27-2,23 (м, 3H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 416

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{5-фтор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 416A

5-бром-3-фтор-2-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 306C вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола и 5-бром-2,3-дифторпиридин вместо 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 279A.

ПРИМЕР 416B

трет-бутил 5-фтор-6-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-илкарбамат

Соединение Примера 416A (0,658 г), трет-бутилкарбамат (0,300 г), ацетат палладия (II) (0,024 г), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,093 г) и карбонат цезия (1,044 г) объединяли в 20-мл сосуде с диоксаном (10,7 мл). Сосуд промывали азотом, закрывали крышкой и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием 20% этилацетата в гексане в качестве элюента.

ПРИМЕР 416C

5-фтор-6-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонилхлорид

При охлаждении льдом, тионилхлорид (1,563 мл) добавляли по каплям в течение 20 минут к воде (9 мл). Смесь перемешивали в течение 12 часов с получением SO₂-содержащего раствора. Отдельно, соединение Примера 416B (0,295 г) добавляли к смеси диоксана (3,2 мл) и концентрированной HCl (8 мл) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 15 минут, обрабатывали раствором нитрита натрия (0,065 г) в воде (2 мл) по каплям при 0°C и перемешивали при 0°C в течение трех часов. SO₂-содержащий раствор охлаждали до 0°C, обрабатывали последовательно хлоридом меди(I) (0,042 г) и диазотированной смесью и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь затем экстрагировали этилацетатом и органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Концентрат хроматографировали на силикагеле с использованием 5-10% этилацетата в гексане в качестве элюента.

ПРИМЕР 416D

5-фтор-6-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Соединение Примера 416С (0,08 г) в изопропанол (2 мл) при 0°C обрабатывали гидроксидом аммония (1,70 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха, суспендировали в воде, фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 416Е

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-фтор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 416D вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (400 МГц, ПИРИДИН-d₅) δ 14,67 (с, 1Н), 8,84 (д, 1Н), 8,38 (д, 1Н), 8,06 (д, 1Н), 8,00 (дд, 1Н), 7,46 (м, 2Н), 7,35 (д, 1Н), 7,12 (м, 3Н), 6,87 (м, 2Н), 6,47 (д, 1Н), 4,56 (д, 2Н), 3,80 (м, 4Н), 3,18 (м, 4Н), 2,83 (с, 2Н), 2,31 (т, 2Н), 2,24 (м, 4Н), 1,99 (с, 2Н), 1,86 (м, 4Н), 1,41 (т, 2Н), 0,96 (с, 6Н).

ПРИМЕР 417

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 417А

2-(1-(бис(4-метоксифенил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-*N*-(3-нитро-4-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиперидин-4-иламино)фенилсульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 173С вместо соединения Примера 1F в Примере 403Н.

ПРИМЕР 417В

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(1-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 417А вместо соединения Примера 403Н в Примере 403И.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,27 (м, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,47 (д, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,24 (м, 1Н), 7,18 (м, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,96 (д, 1Н), 6,70 (м, 2Н), 5,34 (м, 2Н), 4,03 (м, 2Н), 3,53 (м, 1Н), 3,31 (м, 2Н), 3,03 (м, 4Н), 2,82 (м, 2Н), 2,76 (с, 2Н), 2,42 (м, 1Н), 2,32 (м, 2Н), 2,26-2,19 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,98 (м, 4Н), 1,67-1,52 (м, 6Н), 1,38 (м, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 418

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 418А

2-(1-(бис(4-метоксифенил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-*N*-(4-(1-метилпиперидин-4-иламино)-3-нитрофенилсульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 21А вместо соединения Примера 1F в Примере 403Н.

ПРИМЕР 418В

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 418А вместо соединения Примера 403Н в Примере 403I.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,25 (м, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,42 (м, 2Н), 8,02 (д, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,23 (м, 1Н), 7,14 (д, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,92 (д, 1Н), 6,70 (м, 2Н), 5,52 (м, 2Н), 3,50 (м, 1Н), 3,03 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,68 (м, 2Н), 2,25 (м, 2Н), 2,20 (с, 3Н), 2,14 (м, 6Н), 1,97-1,90 (м, 4Н), 1,67 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 419

N-[(5-хлор-6-{[1-(цианометил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 419А

трет-бутил 4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

1-Трет-бутил 4-этил 4-фторпиперидин-1,4-дикарбоксилат (1,0 г) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C обрабатывали 1н раствором LiAlH₄ в тетрагидрофуране (2,54 мл), перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, обрабатывали последовательно по каплям водой (0,2 мл) и 2н водным раствором NaOH (0,6 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Твердое вещество удаляли фильтрованием через слой диатомовой земли с промывкой этилацетатом. Фильтрат промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 419В

трет-бутил 4-((3-хлор-5-сульфамоилпиридин-2-илокси)метил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 419А вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола и соединение Примера 387А вместо 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 279А.

ПРИМЕР 419С

5-хлор-6-((4-фторпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид, 2•соль трифторуксусной кислоты

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 419В вместо соединения Примера 1А в Примере 1В.

ПРИМЕР 419D

5-хлор-6-((1-(цианометил)-4-фторпиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Соединение Примера 419С (0,166 г) в ацетонитриле (3,00 мл) обрабатывали 2-хлорацетонитрилом (0,027 г) и карбонатом натрия (0,064 г), нагревали при 60°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и хроматографировали на силикагеле с использованием от 0 до 3% метанола в CH₂Cl₂ в качестве элюента.

Полученное твердое вещество суспендировали в воде, фильтровали, промывали водой и простым диэтиловым эфиром и сушили в вакуумной печи при 80°C с получением указанного в заголовке соединения

ПРИМЕР 419Е

N-[(5-хлор-6-{[1-(цианометил)-4-фторпиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 419D вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, ПИРИДИН-d₅) δ 14,70 (с, 1H), 8,91 (д, 1H), 8,39 (д, 2H), 8,10 (д, 1H), 7,46 (м, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,11 (м, 3H), 6,87 (м, 2H), 6,50 (д, 1H), 4,49 (д, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,17 (м, 4H), 2,82 (с, 2H), 2,72 (м, 4H), 2,31 (м, 2H), 2,23 (м, 4H), 2,06 (м, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,96 (с, 6H).

ПРИМЕР 420

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидрофуран-3-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 420А

5-хлор-6-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 387А вместо соединения Примера 329А и (тетрагидрофуран-3-ил)метанол вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола в Примере 329В.

ПРИМЕР 420В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидрофуран-3-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 420В вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,07 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,03-7,09 (м, 4H), 6,78 (дд, 1H), 6,51 (д, 1H), 6,13 (дд, 1H), 4,25-4,37 (м, 2H), 3,77-3,81 (м, 2H), 3,64-3,70 (м, 2H), 3,54-3,57 (м, 2H), 3,17 (шир.с, 4H), 2,89 (шир.с, 2H), 2,68-2,71 (м, 1H), 2,33 (м, 3H), 2,16-2,18 (м, 2H), 1,98-2,01 (м, 3H), 1,66-1,71 (м, 1H), 1,41 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 421

транс-N-({5-хлор-6-[(4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 421А

6-((транс-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклогексил)метокси)-5-хлорпиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 387А вместо соединения Примера 329А и транс-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)циклогексилметанол, синтезированный в соответствии с процедурой, описанной в ВО 2008/124878 (стр. 100), вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола в Примере 329В.

ПРИМЕР 421В

транс-N-({5-хлор-6-[(4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 421А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С в Примере 177, после удаления трет-бутилдиметилсилильной группы при помощи трифторуксусной кислоты.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,12 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,07-7,13 (м, 4H), 6,83 (дд, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,17 (д, 1H), 4,58 (д, 1H), 4,21 (д, 2H), 3,22 (шир.с, 4H), 2,36-2,40 (м, 3H), 2,20-2,24 (м, 2H), 2,02-2,03 (м, 2H), 1,75-1,89 (м, 5H), 1,45 (т, 2H), 1,11-1,21 (м, 4H), 0,98 (с, 6H).

ПРИМЕР 422

N-[(5-хлор-6-[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]окси]пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 422А

(R)-трет-бутил 3-(3-хлор-5-сульфамоилпиридин-2-илокси)пирролидин-1-карбоксилат
Указанное в заголовке соединение получали, используя (R)-трет-бутил 3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола в Примере 387В.

ПРИМЕР 422В

(R)-5-хлор-6-(пирролидин-3-илокси)пиридин-3-сульфонамид, гидрохлоридная соль
Соединение Примера 422А (480 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл) с последующим добавлением раствора хлористого водорода в диоксане (4М, 2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 422С

(R)-5-хлор-6-(1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-илокси)пиридин-3-сульфонамид
Реакционную смесь, включающую соединение Примера 422В (353 мг), 1,1-дифтор-2-йодэтан (268 мг) и Na₂CO₃ (283 мг) в N,N-диметилформамиде (10 мл), нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи 2,5-3% метанола/дихлорметан с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 422D

N-[(5-хлор-6-[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]окси]пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 422С вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,98 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (м, 4H), 6,73 (м, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,10 (м, 2H), 5,37 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,56 (м, 2H), 2,24 (м, 7H), 1,99 (м, 2H), 1,82 (м, 1H), 1,39 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 423

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-[(5-хлор-6-[(2S)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метокси]пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид

ПРИМЕР 423А

(S)-трет-бутил 2-((3-хлор-5-сульфамоилпиридин-2-илокси)метил)морфолин-4-карбоксилат

Этот Пример получали, используя (S)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)морфолин-4-

карбоксилат вместо 4-гидроксиметил-тетрагидропирана в Примере 387В.

ПРИМЕР 423В

(*S*)-5-хлор-6-(морфолин-2-илметокси)пиридин-3-сульфонамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 423А вместо соединения
5 Примера 415А в Примере 415В.

ПРИМЕР 423С

(*S*)-5-хлор-6-((4-(2-(диметиламино)ацетил)морфолин-2-ил)метокси)пиридин-3-
сульфонамид

К раствору соединения Примера 423В (0,32 г) в безводном *N,N*-диметилформамиде
10 (10 мл) добавляли карбонат натрия (0,165 г) и гидрохлорид 2-(диметиламино)
ацетилхлорида (0,40 г). После перемешивания при температуре окружающей среды в
течение ночи смесь концентрировали досуха. Остаток смешивали с 5% водным
раствором Na_2CO_3 (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Неочищенный продукт
15 очищали на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента 10% метанола в
дихлорметане, насыщенном аммиаком, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 423D

2-(1*H*-бензимидазол-4-илокси)-*N*-[(5-хлор-6-[(2*S*)-4-(*N,N*-диметилглицил)морфолин-
2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-
1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 423С вместо соединения
20 Примера 428D в Примере 428Е.

^1H ЯМР (500 МГц, пиридин- d_5) δ 9,08 (д, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,01 (д, 1H),
7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,73-6,69 (м, 2H), 4,86-4,36
25 (м, 4H), 4,05-3,90 (м, 1H), 3,88 (д, 1H), 3,62-3,18 (м, 4H), 3,04 (м, 4H), 2,87 (т, 1H), 2,77 (с,
2H), 2,33 (м, 6H), 2,26 (м, 2H), 2,15 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 424

2-(1*H*-бензимидазол-4-илокси)-*N*-[(5-хлор-6-[(2*R*)-4-(*N,N*-диметилглицил)морфолин-
2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-
30 1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид

ПРИМЕР 424А

(*R*)-трет-бутил 2-((3-хлор-5-сульфамоилпиридин-2-илокси)метил)морфолин-4-
карбоксилат

Этот Пример получали, используя (*R*)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)морфолин-4-
35 карбоксилат вместо 4-гидроксиметил-тетрагидропирана в Примере 387В.

ПРИМЕР 424В

(*R*)-5-хлор-6-(морфолин-2-илметокси)пиридин-3-сульфонамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 424А вместо соединения
Примера 415А в Примере 415В.

ПРИМЕР 424С

(*R*)-5-хлор-6-((4-(2-(диметиламино)ацетил)морфолин-2-ил)метокси)пиридин-3-
сульфонамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 424В вместо соединения
Примера 423В в Примере 423С.

ПРИМЕР 424D

2-(1*H*-бензимидазол-4-илокси)-*N*-[(5-хлор-6-[(2*R*)-4-(*N,N*-диметилглицил)морфолин-
2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-
1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 424С вместо соединения Примера 428D в Примере 428E.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,08 (д, 1H), 8,60 (т, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,73-6,69 (м, 2H), 4,86-4,36 (м, 4H), 4,05-3,90 (м, 1H), 3,88 (д, 1H), 3,62-3,18 (м, 4H), 3,04 (м, 4H), 2,87 (т, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,33 (м, 6H), 2,26 (м, 2H), 2,15 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 425

N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 400E вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 423С вместо соединения Примера 1F в Примере 1G, и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Препаративной LC4000 системы Waters с колонкой Phenomenex Luna C18 и с использованием подвижной фазы вода-ацетонитрил, забуференной ацетатом аммония.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 8,87 (дд, 1H), 8,40 (т, 2H), 8,13 (дд, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,15-7,10 (м, 3H), 6,87 (д, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,50 (дд, 1H), 4,84-4,46 (м, 4H), 4,02-3,90 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,60-3,33 (м, 2H), 3,25-3,15 (м, 6H), 2,89-2,84 (м, 1H), 2,83 (с, 2H), 2,32-2,23 (м, 12H), 1,99 (с, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,96 (с, 6H).

ПРИМЕР 426

N-[(5-хлор-6-{[(2R)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 400E вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 424С вместо соединения Примера 1F в Примере 1G, и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Препаративной LC4000 системы Waters с колонкой Phenomenex Luna C18 и с использованием подвижной фазы вода-ацетонитрил, забуференной ацетатом аммония.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 8,87 (дд, 1H), 8,40 (т, 2H), 8,13 (дд, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,15-7,10 (м, 3H), 6,87 (д, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,50 (дд, 1H), 4,84-4,46 (м, 4H), 4,02-3,90 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,60-3,33 (м, 2H), 3,25-3,15 (м, 6H), 2,89-2,84 (м, 1H), 2,83 (с, 2H), 2,32-2,23 (м, 12H), 1,99 (с, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,96 (с, 6H).

ПРИМЕР 427

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 387В вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 400E вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,09 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,03-7,10 (м, 4H), 6,79 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,27 (д, 2H), 3,88 (дд, 2H), 3,19 (шир.с, 4H), 2,91 (шир.с, 2H), 2,36-2,40 (шир., 3H), 2,18 (м, 2H), 2,05 (м, 1H), 1,98 (с, 2H), 1,64-1,68 (м, 2H), 1,34-1,43 (м, 4H), 1,11-1,21 (м, 4H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 428

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-

ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(3R)-1-(цианометил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 428А

8-{4-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енилметил]пиперазин-1-ил}-6-окса-2,11а-диазадибензо[с,d,g]азулен-11-он

Раствор соединения Примера 403G (4,5 г) в безводном дихлорметане (100 мл) охлаждали на ледяной бане и добавляли каталитический N,N-диметилформамид. Затем добавляли по каплям раствор оксалилдихлорида (1,231 мл) в безводном метиленхлориде (5 мл). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, нагревая при этом до температуры окружающей среды. Реакцию гасили путем добавления льда (150 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (100 мл). Смесь далее разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и метиленхлоридом (200 мл). Органический слой очищали на силикагеле и элюировали с использованием ступенчатого градиента 0, 10, 25 и 100% этилацетата в метиленхлориде с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 428В

(R)-трет-бутил 3-(2-нитро-4-сульфамоилфениламино)пирролидин-1-карбоксилат

К раствору (R)-трет-бутил 3-аминопирролидин-1-карбоксилата (1,0 г), тетрагидрофурана (50 мл), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (5,61 мл) и N,N-диметилформамида (10 мл) добавляли 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (1,212 г) и смесь перемешивали в течение 18 часов. Неочищенный продукт выделяли путем концентрирования и полученное вещество очищали на силикагеле и элюировали с использованием ступенчатого градиента 30, 50 и 75% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 428С

(R)-3-нитро-4-(пирролидин-3-иламино)бензолсульфонамид

Суспензию соединения Примера 428В (2,018 г) в безводном дихлорметане (25 мл) охлаждали на ледяной бане и добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (20 мл). После перемешивания в течение 15 минут ледяную баню удаляли и реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворяли в воде и подщелачивали водным раствором карбоната натрия. Смесь экстрагировали несколько раз 10% раствором метанола в метиленхлориде, и органические слои концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 428D

(R)-4-(1-(цианометил)пирролидин-3-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

К раствору соединения Примера 428С (440 мг) в безводном N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли карбонат натрия (132 мг). К полученной суспензии добавляли 2-бромацетонитрил (0,077 мл) и смесь нагревали при 60°C в течение 18 часов. Неочищенное вещество выделяли путем концентрирования, очищали на силикагеле и элюировали с использованием ступенчатого градиента 0,5, 2,5 и 5% метанола в метиленхлориде с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 428Е

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(3R)-1-(цианометил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

К раствору соединения Примера 428D (82,6 мг) в тетрагидрофуране (7 мл) добавляли 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин (0,063 мл). Эту смесь перемешивали

при температуре окружающей среды в течение 45 минут и добавляли раствор соединения Примера 428А (117 мг) в тетрагидрофуране (3 мл). После перемешивания в течение 18 часов неочищенный продукт выделяли путем концентрирования и очищали при помощи обращенно-фазовой хроматографии с использованием аммонийацетатного буфера в ацетонитриле с получением указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, пиридин-d₅) δ 9,27 (д, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,40 (дд, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,86 (д, 1H), 6,69 (м, 2H), 5,73 (м, 2H), 4,15 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,96-2,87 (м, 2H), 2,81-2,76 (м, 3H), 2,58 (м, 1H), 2,32-2,23 (м, 3H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,73 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 429

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-метоксиэтокси)этил]пирролидин-3-ил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

ПРИМЕР 429А

(R)-4-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)пирролидин-3-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-бром-2-(2-метоксиэтокси)этан вместо 2-бромацетонитрила в Примере 428D.

ПРИМЕР 429В

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-метоксиэтокси)этил]пирролидин-3-ил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 429А вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹H ЯМР (400 МГц, пиридин-d₅) δ 9,26 (д, 1H), 8,58 (м, 2H), 8,38 (дд, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,85 (д, 1H), 6,71-6,69 (м, 2H), 5,33 (м, 2H), 4,05 (м, 1H), 3,63 (м, 4H), 3,54 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,03 (м, 4H), 2,86 (м, 1H), 2,77 (м, 4H), 2,70 (т, 2H), 2,38 (м, 1H), 2,27-2,18 (м, 3H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,64 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 430

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-диметилглицил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 430А

(R)-4-(1-(2-(диметиламино)ацетил)пирролидин-3-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 2-(диметиламино)ацетилхлорид вместо 2-бромацетонитрила в Примере 428D.

ПРИМЕР 430В

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-диметилглицил)пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 430А вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹H ЯМР (400 МГц, пиридин-d₅) δ 9,25 (м, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,47-8,35 (м, 2H), 8,01 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,16-6,92 (м, 4H), 6,71 (м, 2H), 5,55 (м, 1H), 4,34-4,18 (м, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,84-3,63 (м, 3H), 3,44-3,34 (м, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,43 (м, 6H), 2,25 (м, 3H), 2,14 (м, 4H), 2,03-1,83 (м, 3H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 431

2-(1*H*-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-*N*-{[4-({[4-(цианометил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

ПРИМЕР 431А

4-((4-(цианометил)морфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Этот Пример получали, используя 2-бром-ацетонитрил вместо 2,2-дифторэтилйодида в Примере 415С при температуре окружающей среды.

ПРИМЕР 431В

2-(1*H*-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-*N*-{[4-({[4-(цианометил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 431А вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*₅) δ 9,25 (д, 1Н), 8,87 (т, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,38 (дд, 1Н), 8,00 (д, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,25 (м, 2Н), 7,16 (д, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,97 (д, 1Н), 6,73-6,68 (м, 2Н), 3,96-3,85 (м, 2Н), 3,78 (с, 2Н), 3,66 (дт, 1Н), 3,53-3,42 (м, 2Н), 3,03 (м, 4Н), 2,90 (д, 1Н), 2,76 (с, 2Н), 2,61 (д, 1Н), 2,51 (дт, 1Н), 2,40 (т, 1Н), 2,25 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 432

2-(1*H*-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-*N*-[(4-{[(4-циклопропилморфолин-2-ил)метил]амино})-3-нитрофенил]сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 432А

4-((4-циклопропилморфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Раствор соединения Примера 415В (0,633 г) и (1-этоксициклопропокси)триметилсилана (1,601 мл) в безводном метаноле (15 мл) и уксусной кислоте (1,7 мл) подвергали кипячению с обратным холодильником в течение 30 минут и давали охладиться до комнатной температуры. Затем добавляли цианоборогидрид натрия (0,377 г) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток смешивали с 5% водным раствором Na₂CO₃ (25 мл) и экстрагировали этилацетатом. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента 5% и 10% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 432В

2-(1*H*-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-*N*-[(4-{[(4-циклопропилморфолин-2-ил)метил]амино})-3-нитрофенил]сульфонил]бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 432А вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-*d*₅) δ 9,25 (д, 1Н), 8,89 (т, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,38 (дд, 1Н), 8,00 (д, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,25 (м, 2Н), 7,16 (д, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,98 (д, 1Н), 6,73-6,68 (м, 2Н), 3,90-3,83 (м, 2Н), 3,60 (дт, 1Н), 3,55-3,41 (м, 2Н), 3,03 (м, 4Н), 2,96 (д, 1Н), 2,76 (с, 2Н), 2,69 (д, 1Н), 2,35 (дт, 1Н), 2,26-2,20 (м, 3Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,59 (м, 1Н), 1,38 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н), 0,47-0,37 (м, 4Н).

ПРИМЕР 433

2-(1*H*-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-

ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(3-нитро-4-{[(4-оксетан-3-илморфолин-2-ил)метил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 433А

3-нитро-4-((4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метиламино)бензолсульфонамид

Этот Пример получали, используя оксетан-3-он вместо (1-этоксициклопропокси)триметилсилана в Примере 432А.

ПРИМЕР 433В

2-(1*H*-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(3-нитро-4-{[(4-оксетан-3-илморфолин-2-ил)метил]амино}фенил)сульфонил]бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 433А вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,25 (д, 1H), 8,87 (т, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,13 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,98 (д, 1H), 6,73-6,68 (м, 2H), 4,69-4,62 (м, 4H), 3,98-3,88 (м, 2H), 3,69 (дт, 1H), 3,55-3,35 (м, 3H), 3,03 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,74 (д, 1H), 2,44 (д, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,94 (м, 1H), 1,87 (т, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 434

N-{[5-хлор-6-((3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пирролидин-3-ил)окси]пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1*H*-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 434А

(R)-5-хлор-6-(1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-илокси)пиридин-3-сульфонамид

Соединение Примера 422В (278 мг) и 1,3-дифторпропан-2-он (94 мг) суспендировали в дихлорэтано (10 мл). Добавляли по каплям N,N-диметилформамид (1,5 мл) до образования молочно-белой суспензии. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут с последующим добавлением триацетоксиборогидрида натрия (424 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, и неочищенное вещество очищали с использованием 2,5-5% метанола/дихлорметан с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 434В

N-{[5-хлор-6-((3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пирролидин-3-ил)окси]пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1*H*-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 434А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,96 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (м, 4H), 6,72 (м, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,09 (дд, 3,05 Гц, 1H), 5,37 (м, 1H), 4,66 (т, 2H), 4,54 (т, 2H), 2,91 (м, 12H), 2,23 (м, 7H), 1,97 (с, 2H), 1,82 (м, 1H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 435

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-((3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пирролидин-3-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил}-2-(1*H*-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 435А

(R)-1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-амин

К раствору (R)-трет-бутил пирролидин-3-илкарбамата (0,500 г) и 1,3-дифторпропан-2-она (0,278 г) в дихлорметане (5 мл) добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,853 г). После перемешивания в течение одного часа реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (5 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (25 мл), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток обрабатывали при помощи HCl (4,0М в 1,4-диоксане, 4 мл) и метанола (1 мл) и перемешивали в течение одного часа. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 435B

(R)-4-(1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

К 4-фтор-3-нитробензолсульфонамиду (0,272 г) и соединению Примера 435A (0,195 г) в тетрагидрофуране (3,0 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,512 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение шести часов реакционную смесь концентрировали, загружали на силикагель (Reveleris 40 г) и продукт элюировали с использованием градиента 25-100% этилацетата/гексан в течение 30 минут с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 435C

Метиловый эфир 4-{4-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енилметил]пиперазин-1-ил}-2-[1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1H-индазол-4-илокси]-бензойной кислоты

Соединение Примера 400D (1000 мг) растворяли в N,N-диметилформамиде (12 мл) и добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 45 мг). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (299 мг) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Раствор добавляли к воде и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 30-50% этилацетата в гексане.

ПРИМЕР 435D

4-{4-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енилметил]пиперазин-1-ил}-2-[1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1H-индазол-4-илокси]-бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 435C вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 435E

N-{4-{4-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енилметил]пиперазин-1-ил}-2-[1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1H-индазол-4-илокси]бензоил}-4-[(R)-1-(2-фтор-1-фторметил-этил)пирролидин-3-иламино]-3-нитро-бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 435D вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 435B вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 435F

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(3R)-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пирролидин-3-ил]амино}-3-нитрофенилсульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Соединение Примера 435E (103 мг) растворяли в трифторуксусной кислоте (1,8 мл) и воде (0,2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. Растворители удаляли в вакууме, остаток растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и

обрабатывали раствором 1М гидроксида натрия (1 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Раствор добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,09 (шир.с, 1H), 8,37 (м, 2H), 7,84 (д, 1H), 7,58-7,45 (м, 2H), 7,36 (д, 2H), 7,17-7,03 (м, 4H), 6,95 (дд, 1H), 6,84-6,76 (м, 1H), 6,53 (дд, 1H), 6,17 (т, 1H), 4,72 (д, 2H), 4,56 (д, 2H), 4,23 (м, 1H), 3,17 (м, 4H), 3,12-3,03 (м, 2H), 3,02-2,91 (м, 2H), 2,86-2,73 (м, 4H), 2,40-2,14 (м, 6H), 1,97 (шир.с, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,40 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 436

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 436A

4-(1-циклопропил-пиперидин-4-иламино)-3-нитро-бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-циклопропил-пиперидин-4-иламин вместо 1-(2-метокси-этил)пиперидин-4-иламина в Примере 189A.

ПРИМЕР 436B

N-{4-{4-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енилметил]пиперазин-1-ил}-2-[1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1H-индазол-4-илокси]бензоил}-4-(1-циклопропил-пиперидин-4-иламино)-3-нитро-бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 435D вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 436A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 436C

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 436B вместо соединения Примера 435E в Примере 435F.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,05 (шир.с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,77 (шир.с, 1H), 7,57 (тд, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,09-7,03 (м, 4H), 6,98 (д, 1H), 6,77 (дд, 1H), 6,48 (шир.с, 1H), 6,17 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 3,12 (шир.с, 4H), 2,92 (м, 2H), 2,76 (шир.с, 2H), 2,21 (м, 8H), 1,97 (шир.с, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,73 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H), 0,46 (д, 2H), 0,35 (шир.с, 2H).

ПРИМЕР 437

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(2R)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

ПРИМЕР 437A

(R)-трет-бутил 2-((2-нитро-4-сульфамоилфениламино)метил)морфолин-4-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя (R)-трет-бутил 2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилат вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 437B

(S)-4-(морфолин-2-илметиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 437A

вместо соединения Примера 415А в Примере 415В.

ПРИМЕР 437С

(*R*)-4-((4-(2-(диметиламино)ацетил)морфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

5 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 437В вместо соединения Примера 423В в Примере 423С.

ПРИМЕР 437D

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2*R*)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

10 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 437С вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,25 (с, 1Н), 8,86 (т, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,38 (т, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,44 (д, 2Н), 7,24 (м, 2Н), 7,13 (д, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,97 (дд, 1Н), 6,73-6,68 (м, 2Н), 4,75, 4,50 (дд, 1Н), 4,33, 4,02 (дд, 1Н), 3,93 (м, 1Н), 3,85-3,70 (м, 1Н), 3,65-3,40 (м, 3Н), 3,33 (дд, 1Н), 3,25-3,10 (м, 2Н), 3,03 (м, 4Н), 2,90 (м, 1Н), 2,77 (с, 2Н), 2,27-2,25 (м, 8Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 438

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2*S*)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

ПРИМЕР 438А

(*S*)-трет-бутил 2-((2-нитро-4-сульфамоилфениламино)метил)морфолин-4-карбоксилат

25 Указанное в заголовке соединение получали, используя (*S*)-трет-бутил 2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилат вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 438В

(*R*)-4-(морфолин-2-илметиламино)-3-нитробензолсульфонамид

30 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 438А вместо соединения Примера 415А в Примере 415В.

ПРИМЕР 438С

(*S*)-4-((4-(2-(диметиламино)ацетил)морфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

35 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 438В вместо соединения Примера 423В в Примере 423С.

ПРИМЕР 438D

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2*S*)-4-(N,N-диметилглицил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

40 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 438С вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,25 (с, 1Н), 8,86 (т, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,38 (т, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,44 (д, 2Н), 7,24 (м, 2Н), 7,13 (д, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,97 (дд, 1Н), 6,73-6,68 (м, 2Н), 4,75, 4,50 (дд, 1Н), 4,33, 4,02 (дд, 1Н), 3,93 (м, 1Н), 3,85-3,70 (м, 1Н), 3,65-3,40 (м, 3Н), 3,33 (дд, 1Н), 3,25-3,10 (м, 2Н), 3,03 (м, 4Н), 2,90 (м, 1Н), 2,77 (с, 2Н), 2,27-2,25 (м, 8Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 439

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-

ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидрофуран-3-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 439А

3-нитро-4-((тетрагидрофуран-3-ил)метиламино)бензолсульфонамид

5 Указанное в заголовке соединение получали, используя (тетрагидрофуран-3-ил)метиламин вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 439В

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидрофуран-3-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

10 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 439А вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,26 (д, 1Н), 8,70 (т, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,40 (дд, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,44 (д, 2Н), 7,24 (м, 2Н), 7,14 (д, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,89 (д, 1Н), 6,73-6,68 (м, 2Н), 3,93-3,89 (м, 1Н), 3,83 (дд, 1Н), 3,83-3,68 (м, 2Н), 3,33-3,23 (м, 2Н), 3,03 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,55-2,50 (м, 1Н), 2,25 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 2,00-1,93 (м, 3Н), 1,65-1,58 (м, 1Н), 1,38 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 440

20 транс-2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 311В вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

25 ¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,29 (д, 1Н), 8,67 (т, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,41 (дд, 1Н), 7,99 (д, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,24 (м, 1Н), 7,17 (м, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,90 (д, 1Н), 6,72-6,68 (м, 2Н), 5,97 (м, 2Н), 3,29 (с, 3Н), 3,14 (т, 2Н), 3,02 (м, 5Н), 2,76 (с, 2Н), 2,25 (м, 2Н), 2,13 (м, 4Н), 2,07 (м, 2Н), 1,97 (с, 2Н), 1,82 (м, 2Н), 1,57 (м, 1Н), 1,38 (т, 2Н), 1,22 (м, 2Н), 1,01 (м, 2Н), 0,94(с, 6Н).

ПРИМЕР 441

30 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 409D вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

35 ¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,27 (д, 1Н), 8,84 (т, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,41 (дд, 1Н), 7,99 (д, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,23 (м, 1Н), 7,15 (м, 1Н), 7,14-7,02 (м, 3Н), 6,70 (м, 2Н), 6,49 (м, 2Н), 3,86 (м, 2Н), 3,76-3,69 (м, 3Н), 3,65 (д, 1Н), 3,03 (м, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,25 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,92-1,76 (м, 4Н), 1,38 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 442

40 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-фтор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 416D вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,02 (д, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,35 (м, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,44 (д, 2Н), 7,22 (м, 2Н), 7,12 (д, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,84 (м, 1Н), 6,73 (м, 2Н),

4,59 (с, 1H), 4,54 (с, 1H), 3,89-3,74 (м, 4H), 3,05 (м, 4H), 2,78 (с, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,16 (м, 4H), 2,02-1,81 (м, 6H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 443

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 404А вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,12 (д, 1H), 8,68 (д, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,24 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,73-6,69 (м, 3H), 6,56 (м, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 3,91-3,76 (м, 4H), 3,04 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,15 (м, 4H), 1,99-1,85 (м, 6H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 444

N-{[5-хлор-6-({(3R)-1-[2-фтор-1-(форметил)этил]пирролидин-3-ил}метокси)пиридин-3-ил}сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 444А

(R)-5-хлор-6-((1-(1,3-дифторпропан-2-ил)пирролидин-3-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 445В вместо соединения Примера 422В в Примере 434А.

ПРИМЕР 444В

N-{[5-хлор-6-({(3R)-1-[2-фтор-1-(форметил)этил]пирролидин-3-ил}метокси)пиридин-3-ил}сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 444А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,98 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (м, 4H), 6,73 (дд, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,10 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,54 (д, 2H), 4,24 (м, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,89 (с, 2H), 2,74 (м, 4H), 2,56 (м, 2H), 2,20 (м, 6H), 1,98 (м, 4H), 1,54 (м, 1H), 1,40 (т, 2H), 0,91 (с, 6H).

ПРИМЕР 445

N-[(5-хлор-6-({(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил}метокси)пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 445А

(R)-трет-бутил 3-((3-хлор-5-сульфамоилпиридин-2-илокси)метил)пирролидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя (R)-трет-бутил 3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола в Примере 387В.

ПРИМЕР 445В

(R)-5-хлор-6-(пирролидин-3-илметокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 445А вместо соединения Примера 422А в Примере 422В.

ПРИМЕР 445С

(R)-5-хлор-6-((1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид
Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 445В вместо соединения Примера 422В в Примере 422С.

ПРИМЕР 445D

5 N-[(5-хлор-6-{[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 445С вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,98 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,05 (м, 4H), 6,72 (дд, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,10 (м, 2H), 4,23 (м, 2H), 3,07 (с, 4H), 2,82 (м, 5H), 2,62 (м, 3H), 2,24 (с, 4H), 2,17 (с, 2H), 1,94 (м, 3H), 1,53 (м, 1H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 446

15 транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 446A

20 2-[1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1H-индазол-4-илокси]-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(4-((транс-4-метоксициклогексил)метиламино)-3-нитрофенилсульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 435D вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 311В вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 446B

25 транс-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)-N-[(4-{[(4-метоксициклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 446А вместо соединения Примера 435Е в Примере 435F.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,08 (шир.с, 1H), 8,53 (т, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,09 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,79 (м, 1H), 6,51 (дд, 1H), 6,18 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,17-3,00 (м, 5H), 2,78 (шир.с, 2H), 2,30-2,13 (м, 8H), 2,02 (м, 2H), 1,97 (шир.с, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,60 (м, 1H), 1,40 (т, 2H), 1,07 (м, 4H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 447

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-(1,4-диоксан-2-илметокси)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 447A

N-{4-{4-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енилметил]пиперазин-1-ил}-2-[1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1H-индазол-4-илокси]бензоил}-4-([1,4]диоксан-2-илметокси)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 435D вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 297А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 447В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-(1,4-диоксан-2-илметокси)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 447А вместо соединения Примера 435Е в Примере 435F.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,04 (шир.с, 1Н), 8,07 (шир.с, 1Н), 7,78 (т, 2Н), 7,59 (д, 1Н), 7,36 (д, 2Н), 7,25 (д, 1Н), 7,08 (д, 2Н), 7,06 (д, 2Н), 6,77 (д, 1Н), 6,48 (шир.с, 1Н), 6,15 (м, 1Н), 4,20 (т, 2Н), 3,92-3,76 (м, 3Н), 3,65 (м, 2Н), 3,48 (тд, 2Н), 3,14 (шир.с, 4Н), 2,80 (м, 2Н), 2,38-2,13 (м, 6Н), 1,97 (шир.с, 2Н), 1,40 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 448

N-({5-хлор-6-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 448А

амид 5-хлор-6-(1-циклопропилпиперидин-4-иламино)пиридин-3-сульфоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали, используя 1-циклопропил-пиперидин-4-иламин вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-иламина и соединение Примера 387А вместо 4-хлор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 189А.

ПРИМЕР 448В

4-{4-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енилметил]пиперазин-1-ил}-2-[1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1Н-индазол-4-илокси]бензоиламид 5-хлор-6-(1-циклопропилпиперидин-4-иламино)пиридин-3-сульфоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 435D вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 448А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 448С

N-({5-хлор-6-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 448В вместо соединения Примера 435Е в Примере 435F.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,03 (шир.с, 1Н), 8,18 (д, 1Н), 7,79 (шир.с, 1Н), 7,65-7,58 (м, 2Н), 7,36 (д, 2Н), 7,33 (м, 1Н), 7,10 (д, 2Н), 7,06 (д, 2Н), 6,74 (дд, 1Н), 6,43 (шир.с, 1Н), 6,19 (м, 1Н), 3,95 (м, 1Н), 3,08 (м, 4Н), 2,96 (м, 2Н), 2,75 (шир.с, 2Н), 2,37-2,10 (м, 9Н), 1,97 (шир.с, 2Н), 1,78 (м, 2Н), 1,56 (м, 2Н), 1,40 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н), 0,42 (д, 2Н), 0,33 (шир.с, 2Н).

ПРИМЕР 449

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид

ПРИМЕР 449А

5-хлор-6-(1-циклопропилпиперидин-4-иламино)пиридин-3-сульфонамид

Смесь соединения Примера 387А (0,4 г), 1-циклопропилпиперидин-4-амин (0,3 г) и N,N-диизопропилэтиламина (0,37 мл) в диоксане (3 мл) нагревали при 100°C в течение 18 часов. Неочищенный продукт выделяли путем концентрирования и очищали на силикагеле с элюированием этилацетатом с получением указанного в заголовке

соединения.

ПРИМЕР 449B

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино] пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 449A вместо соединения Примера 428D в Примере 428E.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,22 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 7,01 (м, 1H), 6,68 (м, 2H), 5,35 (м, 2H), 4,22 (м, 1H), 3,04-2,95 (м, 6H), 2,77 (с, 2H), 2,29-2,24 (м, 4H), 2,14 (м, 4H), 2,03 (м, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,52 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H), 0,35 (м, 4H).

ПРИМЕР 450

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1,4-диоксан-2-илметил)амино]-3-нитрофенил} сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 336A вместо соединения Примера 428D в Примере 428E.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,24 (м, 1H), 8,81 (м, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,37 (дд, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,21 (м, 1H), 7,11 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,92 (д, 1H), 6,71 (м, 2H), 5,33 (м, 2H), 3,94 (м, 2H), 3,78 (м, 1H), 3,73-3,66 (м, 2H), 3,58 (м, 1H), 3,51-3,36 (м, 3H), 3,03 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,15 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 451

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил} сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 451A

4-(1-циклопропилпиперидин-4-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

К раствору 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (1,26 г) и 1-циклопропилпиперидин-4-амина (0,802 г) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,22 г) и 4-диметиламинопиридин (35 мг). Смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 18 часов и после охлаждения разбавляли этилацетатом (200 мл) и водным раствором NaHCO₃. Неочищенный продукт выделяли путем концентрирования органического слоя и очищали на силикагеле, элюируя раствором 5% аммиака/метанол в метиленхлориде, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 451B

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-N-({4-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино]-3-нитрофенил} сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 451A вместо соединения Примера 428D в Примере 428E.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,26 (м, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,42 (дд, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,96 (д, 1H), 6,72-6,67 (м, 2H), 5,48 (м, 2H), 3,54 (м, 1H), 3,03 (м, 4H), 2,90 (м, 2H), 2,76 (с, 2H), 2,37 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,98-1,91 (м, 4H), 1,56 (м, 3H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H), 0,42

(м, 4H).

ПРИМЕР 452

транс-2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{(4-морфолин-4-илциклогексил)амино]-3-
5 нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 204А вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,27 (м, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H), 8,36 (д, 1H),
10 8,01 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,95 (д, 1H),
6,71 (д, 2H), 6,33 (м, 2H), 3,76 (м, 4H), 3,40 (м, 1H), 3,03 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,52 (м, 4H),
2,25 (м, 3H), 2,14 (м, 4H), 2,07 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,42-1,21 (м, 6H), 0,94
(с, 6H).

ПРИМЕР 453

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-
15 ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{(4-метилпиперазин-1-ил)амино]-3-нитрофенил}
сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 174А вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,25 (м, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,44 (м, 1H), 8,00 (д, 1H),
20 7,68 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,72-6,67 (м,
2H), 6,36 (м, 1H), 2,02 (м, 4H), 2,93 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,74-2,61 (м, 2H), 2,35-2,22 (м, 5H),
2,19 (с, 3H), 2,16-2,10 (м, 4H), 1,97 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 454

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-
25 ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{(1-метилпиперидин-4-ил)метил}амино)-3-нитрофенил]
сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 88А вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,28 (м, 1H), 8,66 (м, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,40 (дд, 1H),
30 8,02 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,89 (д, 1H),
6,73-6,69 (м, 2H), 5,86 (м, 2H), 3,17 (т, 2H), 3,01-3,04 (м, 4H), 2,86 (м, 2H), 2,77 (с, 2H), 2,25
(м, 5H), 2,14 (м, 4H), 1,96-1,97 (с, 2H), 1,92 (м, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,60 (м, 1H), 1,48-1,37 (м,
35 4H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 455

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-
ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{[(2R)-4-[2-(2-метоксиэтокси)этил]морфолин-2-ил}
метил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 455А

(R)-4-((4-(2-(2-метоксиэтокси)этил)морфолин-2-ил)метиламино)-3-
40 нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 437В вместо соединения Примера 415В и 2-(2-метоксиэтокси)этилбромид вместо 2,2-
45 дифторэтилийодида в Примере 415С.

ПРИМЕР 455В

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-
ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(4-{[(2R)-4-[2-(2-метоксиэтокси)этил]морфолин-2-ил}
метил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 455А вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,24 (д, 1Н), 8,85 (т, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 8,36 (дд, 1Н), 8,03 (д, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,44 (д, 2Н), 7,24 (м, 2Н), 7,12 (д, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,91 (д, 1Н), 6,73-6,68 (м, 2Н), 3,93-3,86 (м, 2Н), 3,72-3,61 (м, 5Н), 3,53 (м, 2Н), 3,48-3,40 (м, 2Н), 3,28 (с, 3Н), 3,03 (м, 4Н), 2,95 (д, 1Н), 2,77 (с, 2Н), 2,70 (д, 1Н), 2,69 (т, 2Н), 2,27-2,10 (м, 8Н), 1,97 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 456

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4,4-дифторциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 412С вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,29 (д, 1Н), 8,73 (т, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,42 (дд, 1Н), 7,99 (д, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,24 (м, 2Н), 7,17 (д, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,94 (д, 1Н), 6,72 (д, 1Н), 6,69 (дд, 1Н), 3,22 (т, 2Н), 3,03 (м, 4Н), 2,76 (с, 2Н), 2,25 (м, 2Н), 2,13 (м, 6Н), 1,97 (с, 2Н), 1,85-1,70 (м, 5Н), 1,38 (т, 2Н), 1,36-1,33 (м, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 457

N-[(4-{[(4-ацетилморфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид

ПРИМЕР 457А

4-((4-ацетилморфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Раствор соединения Примера 415В (145 мг) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (120 мкл) в безводном дихлорметане (5 мл) и *N,N*-диметилформамиде (2 мл) охлаждали на ледяной бане и добавляли по каплям уксусный ангидрид (56 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали досуха. Остаток растирали в порошок с водой. Полученное твердое вещество сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 457В

N-[(4-{[(4-ацетилморфолин-2-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 457А вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,24 (д, 1Н), 8,83 (т, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 8,38 (дд, 1Н), 8,03 (д, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,24 (м, 2Н), 7,09 (д, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,91 (дд, 1Н), 6,72 (м, 2Н), 3,89 (м, 1Н), 3,80-3,70 (м, 1Н), 3,60-3,40 (м, 4Н), 3,06 (м, 1Н), 3,03 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,70 (м, 1Н), 2,26 (м, 2Н), 2,18-2,13 (м, 5Н), 2,09 (с, 3Н), 1,97 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 458

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(метилсульфонил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

ПРИМЕР 458А

4-((4-(метилсульфонил)морфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя метансульфонилхлорид

вместо уксусного ангидрида в Примере 457А.

ПРИМЕР 458В

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[4-(метилсульфонил)морфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 458А вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,23 (д, 1Н), 8,85 (т, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,37 (дд, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,24 (м, 2Н), 7,15 (д, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,97 (д, 1Н), 6,72 (м, 2Н), 4,00-3,90 (м, 3Н), 3,68-3,59 (м, 3Н), 3,58-3,48 (м, 1Н), 3,06-3,02 (м, 7Н), 2,98-2,89 (м, 2Н), 2,77 (с, 2Н), 2,25 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 459

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[6-({4-фтор-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пиперидин-4-ил}метокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 459А

трет-бутил 4-фтор-4-((5-сульфамоил-3-(трифторметил)пиридин-2-илокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 410Е вместо соединения Примера 329А и соединение Примера 419А вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола в Примере 329В.

ПРИМЕР 459В

6-((4-фторпиперидин-4-ил)метокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 459А вместо соединения Примера 422А в Примере 422В.

ПРИМЕР 459С

6-((1-(1,3-дифторпропан-2-ил)-4-фторпиперидин-4-ил)метокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 459В вместо соединения Примера 422В в Примере 434А.

ПРИМЕР 459D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[6-({4-фтор-1-[2-фтор-1-(фторметил)этил]пиперидин-4-ил}метокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 459С вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,94 (д, 1Н), 8,40 (д, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,68 (м, 2Н), 7,35 (д, 2Н), 7,06 (д, 2Н), 6,99 (д, 2Н), 6,71 (дд, 1Н), 6,39 (д, 1Н), 6,06 (т, 1Н), 4,67 (д, 2Н), 4,55 (д, 2Н), 4,47 (д, 2Н), 3,07 (м, 5Н), 2,74 (м, 6Н), 2,19 (м, 6Н), 1,90 (м, 6Н), 1,40 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 460

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 177, заменяя соединение Примера 26С соединением Примера 18G.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,87 (с, 1H), 11,60 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,81-7,91 (м, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,59-7,66 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,00-7,11 (м, 5H), 6,73 (дд, 1H), 6,67 (дд, 1H), 6,08 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,20-3,30 (м, 4H), 3,04 (с, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,17 (д, 6H), 1,96 (с, 2H), 1,81-1,92 (м, 1H), 1,55-1,66 (м, 2H), 1,39 (т, 2H), 1,17-1,32 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 461

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(2-тетрагидрофуран-2-илэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 461A

5-хлор-6-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)этокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 387A вместо соединения Примера 329A и 2-(тетрагидрофуран-2-ил)этанол вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола в Примере 329B.

ПРИМЕР 461B

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(2-тетрагидрофуран-2-илэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 461A вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 400E вместо соединения Примера 26C в Примере 177C.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,08 (с, 1H), 8,27 (д, J=2,17 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,83 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,58 (д, J=8,85 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,54 Гц, 2H), 7,03-7,10 (м, 4H), 6,79 (дд, J=9, 2,29 Гц, 1H), 6,54 (д, J=1,53 Гц, 1H), 6,13 (д, J=7,02 Гц, 1H), 4,41-4,47 (м, 2H), 3,91-3,94 (м, 1H), 3,71-3,80 (м, 1H), 3,56-3,63 (м, 2H), 3,25 (шир.с, 2H), 2,33 (шир.с, 2H), 2,16-2,18 (м, 2H), 1,92-2,01 (м, 5H), 1,80-1,86 (м, 2H), 1,47-1,53 (м, 1H), 1,42 (т, J=6,26 Гц, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 462

транс-2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-цианоциклогексил)метил]амино})-3-нитрофенил]сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 462A

2-(транс-4-(аминометил)циклогексил)ацетонитрил

К раствору трет-бутил (транс-4-(цианометил)циклогексил)метилкарбамата (500 мг) в дихлорметане (5 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл) при 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 часа. Указанное в заголовке соединение получали путем концентрирования.

ПРИМЕР 462B

4-((транс-4-цианоциклогексил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 462A вместо (тетрагидропиран-4-ил)метиламина в Примере 1F.

ПРИМЕР 462C

транс-2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-цианоциклогексил)метил]амино})-3-нитрофенил]сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 462B вместо соединения Примера 428D в Примере 428E.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,29 (д, 1H), 8,67 (т, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,41 (дд, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,91 (д, 1H), 6,73-6,68 (м, 2H), 5,24 (м, 2H), 3,13 (т, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,43 (м, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,13 (м, 4H), 1,99-1,94 (м, 4H), 1,77 (м, H), 1,59 (м, 1H), 1,46 (м, 2H), 1,38 (т, 2H), 0,99-0,90 (м, 8H).

ПРИМЕР 463

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(4,4-дифторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид

ПРИМЕР 463A

(4,4-дифторциклогексил)метанол

К суспензии литийалюминийгидрида (0,24 г) в простом диэтиловом эфире (15 мл) добавляли по каплям этил 4,4-дифторциклогексанкарбоксилат (1,0 г) в простом диэтиловом эфире (2 мл). Реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, с последующим осторожным добавлением воды (0,24 мл), 4н водного раствора NaOH (0,24 мл) и воды (0,72 мл). Реакционную смесь разбавляли простым диэтиловым эфиром (40 мл) и перемешивали с сульфатом натрия в течение 30 минут. Смесь фильтровали через диатомовую землю, и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 463B

5-хлор-6-((4,4-дифторциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 463A вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола и соединение Примера 387A вместо соединения Примера 329A в Примере 329B.

ПРИМЕР 463C

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(4,4-дифторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 463B вместо соединения Примера 428D в Примере 428E.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,15 (д, 1H), 8,69 (м, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,70 (м, 2H), 5,45 (м, 2H), 4,22 (д, 2H), 3,04 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,16-2,08 (м, 6H), 1,97 (с, 2H), 1,86-1,68 (м, 5H), 1,47-1,36 (м, 4H), 0,94 (м, 6H).

ПРИМЕР 464

N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 464A

3-хлор-4-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 3,4-дихлорбензолсульфонамид вместо соединения Примера 329A и соединение Примера 306C вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола в Примере 329B.

ПРИМЕР 464B

N-(3-хлор-4-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)фенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-((2-

(триметилсилил)этокс)метил)-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 435D вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 464A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 464C

N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 464B вместо соединения Примера 435E в Примере 435F.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,15 (с, 1H), 11,74-11,31 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,62-7,49 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,22-7,09 (м, 3H), 7,05 (д, 2H), 6,80 (д, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,23 (д, 1H), 4,26 (д, 2H), 3,79 (д, 2H), 3,62 (дд, 2H), 3,17 (с, 4H), 2,77 (д, 2H), 2,22 (д, 6H), 1,88 (дд, 6H), 1,40 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 465

N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 465A

метил 2-(1H-индазол-4-илокси)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400C вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата и соединение Примера 145E вместо соединения Примера 27C в Примере 1A.

ПРИМЕР 465B

метил 4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-индазол-4-илокси)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 465A вместо соединения Примера 400D в Примере 435C.

ПРИМЕР 465C

4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-индазол-4-илокси)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 465B вместо соединения Примера 175D в Примере 175E.

ПРИМЕР 465D

N-(5-хлор-6-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 465C вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 404A вместо соединения Примера 1F в Примере 27H.

ПРИМЕР 465E

N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 465D вместо соединения Примера 435E в Примере 435F, за исключением того, что в данном примере конечное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки

C18, 250×50 мм, 10 микрон, и элюировали с использованием градиента 20-100% CH₃CN vs. 0,1% трифторуксусной кислоты в воде, с последующей очисткой методом колоночной хроматографии, используя в качестве элюента 98/2 дихлорметана/метанол.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,13 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,17 (д, 2H), 7,08 (м, 2H), 6,82 (дд, 1H), 6,57 (д, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,52 (д, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,80 (м, 2H), 3,60 (м, 2H), 3,20 (оч. шир.м, 4H), 2,98 (оч. шир.с, 2H), 2,35 (оч. шир.м, 4H), 2,18 (с, 2H), 1,87 (м, 4H), 1,20 (с, 6H).

ПРИМЕР 466

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(2-тетрагидро-2H-пиран-4-илэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 466А

5-бром-6-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя 2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этанол вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола в Примере 329В.

ПРИМЕР 466В

5-циано-6-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 466А вместо соединения Примера 329А в Примере 333А.

ПРИМЕР 466С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-циано-6-(2-тетрагидро-2H-пиран-4-илэтокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 466В вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С в Примере 177С.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,04 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,01-7,08 (м, 4H), 6,76 (дд, 1H), 6,51 (д, 1H), 6,08 (д, 1H), 4,47 (т, 2H), 3,81-3,85 (м, 2H), 3,71-3,80 (м, 1H), 2,18 (м, 2H), 1,99 (м, 2H), 1,62-1,72 (м, 5H), 1,42 (т, 2H), 1,23 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 467

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(1R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 467А

4-((1R,3R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-иламино)-3-нитробензолсульфонамид

Этот Пример получали, используя (1R,3R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин вместо 1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-иламина в Примере 189А.

ПРИМЕР 467В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-5-илокси)-N-[(4-{[(1R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 26С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 467А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,47 (шир.с, 1H), 11,17 (с, 1H), 9,43

(шир.с, 1H), 8,69 (д, 1H), 8,62 (д, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,40 (м, 3H), 7,15 (д, 1H), 7,06 (м, 3H), 6,85 (дд, 1H), 6,68 (м, 1H), 6,39 (т, 1H), 6,19 (шир.с, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,91 (м, 2H), 3,58 (м, 3H), 3,01 (м, 3H), 2,73 (м, 5H), 2,32 (м, 6H), 2,16 (м, 6H), 2,0 (м, 2H), 1,45 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

5 ПРИМЕР 468

N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенилпропаноил)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбицикло[3,1,1]гепт-3-ил]амино} пиперидин-1-ил)бензамид

ПРИМЕР 468A

10 метил 2-фенокси-4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)бензоат

1,4-Диокса-8-азаспиро[4,5]декан (1,18 г), метил 4-фтор-2-феноксибензоат (1,85 г) и K₂CO₃ (1,14 г) перемешивали при 125°C в диметилсульфоксиде (25 мл) в течение 24 часов. Смесь охлаждали, выливали в 300 мл воды, экстрагировали три раза простым эфиром, и эфирные экстракты объединяли, промывали три раза водой и насыщенным соевым раствором и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле с использованием 10-30% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 468B

метил 4-(4-оксопиперидин-1-ил)-2-феноксибензоат

20 Соединение Примера 468A (23,7 г) нагревали до 80°C в смеси уксусной кислоты (30 мл), тетрагидрофурана (40 мл) и воды (30 мл) в течение 24 часов. Смесь охлаждали и концентрировали. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле с использованием 25% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

25 ПРИМЕР 468C

метил 2-фенокси-4-(4-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3-иламино) пиперидин-1-ил)бензоат

30 Соединение Примера 468B (0,99 г) и (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3-амин (0,51 мл) подвергали кипячению с обратным холодильником в 200 мл метанола с использованием ловушки Дина-Старка в течение 24 часов. Растворитель выпаривали до объема 75 мл и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли NaBH₄ (0,115 г) и смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакцию гасили при помощи 10 мл воды, частично концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием 1% триэтиламина в этилацетате в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 468D

метил 2-фенокси-4-(4-(3-фенил-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пропанамидо)пиперидин-1-ил)бензоат

40 Соединение Примера 468C (320 мг), 3-фенилпропаноилхлорид (0,113 мл) и триэтиламин (0,116 мл) перемешивали в дихлорметане (15 мл) в течение 24 часов. Реакционную смесь частично концентрировали, и остаток хроматографировали на силикагеле с использованием 20% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 468E

45 2-фенокси-4-(4-(3-фенил-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пропанамидо)пиперидин-1-ил)бензойная кислота

Этот Пример получали, используя соединение Примера 468D вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 468F

N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенилпропаноил)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ил]амино} пиперидин-1-ил)бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 468Е вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,32 (м, 2H), 7,64 (м, 2H), 7,11-7,29 (м, 6H), 6,95 (дд, 1H), 6,89 (дд, 1H), 6,70 (м, 3H), 6,32 (м, 1H), 3,85 (м, 3H), 3,70 (м, 3H), 2,91 (м, 6H), 2,65-2,80 (м, 6H), 1,91 (с, 6H), 1,61 (м, 4H), 1,16-1,36 (м, 4H), 1,11 (м, 6H), 0,95 (м, 4H), 0,87 (д, 2H).

ПРИМЕР 469

N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенилпропаноил)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ил]амино} пиперидин-1-ил)бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 468Е вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 7А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,72 (м, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,12-7,28 (м, 6H), 7,05 (дд, 1H), 6,95 (дд, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,74 (м, 2H), 6,34 (м, 1H), 3,77 (м, 2H), 3,63 (м, 4H), 3,10 (м, 4H), 3,05 (м, 4H), 2,78 (м, 6H), 1,75-2,10 (м, 8H), 1,55 (м, 2H), 1,40 (м, 2H), 1,19 (м, 6H), 1,01 (м, 2H), 0,95 (м, 2H), 0,88 (д, 2H).

ПРИМЕР 470

N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенилпропил)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ил]амино} пиперидин-1-ил)бензамид

ПРИМЕР 470А

метил 2-фенокси-4-(4-((3-фенилпропил)((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3-ил)амино)пиперидин-1-ил)бензоат

Соединение Примера 468С (320 мг), 3-фенилпропаналь (111 мг) и NaBH(OAc)₃ (205 мг) перемешивали в дихлорметане (15 мл) в течение 24 часов. Реакционную смесь хроматографировали на силикагеле с использованием 20% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 470В

2-фенокси-4-(4-((3-фенилпропил)((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3-ил)амино)пиперидин-1-ил)бензойная кислота

Этот Пример получали, используя соединение Примера 470А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 470С

N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенилпропил)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ил]амино} пиперидин-1-ил)бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 470В вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,57 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,12-7,31 (м, 7H), 6,99 (дд, 1H), 6,81 (м, 3H), 6,37 (д, 1H), 4,44 (т, 1H), 3,84 (м, 4H), 3,37 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 3,06 (м, 2H), 2,70 (м, 4H), 2,57 (м, 4H), 1,82 (м, 2H), 1,77 (м, 4H), 1,52-1,71 (м, 8H), 1,25 (м, 3H), 1,15 (с, 3H), 0,95 (д, 2H), 0,93 (с, 3H), 0,74 (д, 2H).

ПРИМЕР 471

N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-фенокси-4-(4-{(3-фенилпропил)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ил]амино}пиперидин-1-ил)бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 470В вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 7А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,68 (м, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,11-7,29 (м, 7H), 7,01 (дд, 1H), 6,95 (дд, 1H), 6,76 (д, 2H), 6,34 (м, 1H), 3,75 (м, 2H), 3,61 (м, 4H), 3,43 (м, 4H), 3,05 (м, 6H), 2,75 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 2,41 (м, 4H), 2,15 (м, 1H), 1,82 (м, 4H), 1,69 (м, 2H), 1,51 (м, 1H), 1,18 (м, 8H), 0,96 (м, 1H), 0,94 (с, 3H).

ПРИМЕР 472

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]амино}бензил)пиперазин-1-ил]-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-феноксибензамид

ПРИМЕР 472А

Этил 4-фтор-2-феноксибензоат (600 мг) и пиперазин (596 мг) растворяли в безводном диметилсульфоксиде и нагревали при 130°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 472В

Соединение Примера 472А (400 мг), 1-(бромметил)-2-нитробензол (277 мг) и карбонат натрия (408 мг) суспендировали в безводном N,N-диметилформамиде (20 мл).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов.

Реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Флэш-колоночная очистка с использованием 10-40% этилацетата/гексан давала указанное в заголовке соединение.

ПРИМЕР 472С

Раствор соединения Примера 472В (0,6 г) в метаноле (20 мл) добавляли к Ra-Ni, растворитель промывали (0,480 г) в 250-мл сосуде высокого давления и перемешивали в течение 3 часов при 30 ф/дюйм² (2,109 кг/см²) при комнатной температуре. Смесь фильтровали через нейлоновую мембрану и концентрировали с получением продукта.

ПРИМЕР 472D

Этот Пример получали, используя (1R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 472С вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 472Е

Этот Пример получали, используя соединение Примера 472D вместо соединения Примера 175D в Примере 175Е.

ПРИМЕР 472F

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]амино}бензил)пиперазин-1-ил]-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-феноксибензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 472Е вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 7А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,66 (шир.с, 1H), 9,90 (шир.с, 1H), 9,56 (с, 1H), 8,69 (т, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,22 (м, 5H), 7,01 (м, 1H), 6,83

(м, 3Н), 6,47 (с, 1Н), 3,84 (м, 4Н), 3,65 (д, 6Н), 3,54 (м, 4Н), 3,43 (м, 2Н), 3,19 (м, 8Н), 2,68 (д, 3Н), 2,34 (м, 2Н), 2,25 (м, 4Н), 1,99 (м, 4Н).

ПРИМЕР 473

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]амино}бензил)пиперазин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 472Е вместо соединения Примера 27G в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,61 (шир.с, 1Н), 9,38 (шир.с, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,47 (д, 1Н), 7,75 (дд, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,23 (т, 3Н), 7,15 (д, 2Н), 6,98 (т, 1Н), 6,82 (д, 3Н), 6,47 (с, 2Н), 3,85 (м, 6Н), 3,31 (м, 12Н), 2,68 (д, 3Н), 2,06 (м, 9Н), 1,62 (м, 2Н), 1,29 (м, 2Н).

ПРИМЕР 474

4-{4-[2-(3-азабицикло[3.2.2]нон-3-ил)бензил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 474А

2-Фторбензальдегид (264 мг), (1S,5S)-3-азабицикло[3.2.2]нонан (500 мг) и карбонат натрия (846 мг) суспендировали в безводном диметилсульфоксиде (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 135°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Флэш-колоночная очистка с использованием 0-10% этилацетата/гексан давала указанное в заголовке соединение.

ПРИМЕР 474В

Этот Пример получали, используя соединение Примера 474А вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 113А вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

ПРИМЕР 474С

Этот Пример получали, используя соединение Примера 474В вместо соединения Примера 175D в Примере 175Е.

ПРИМЕР 474D

4-{4-[2-(3-азабицикло[3.2.2]нон-3-ил)бензил]пиперазин-1-ил}-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 474С вместо соединения Примера 27G в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,74 (шир.с, 1Н), 8,64 (т, 1Н), 8,47 (д, 1Н), 7,76 (дд, 1Н), 7,54 (м, 2Н), 7,43 (д, 2Н), 7,23 (м, 3Н), 7,15 (д, 1Н), 6,98 (т, 1Н), 6,83 (м, 3Н), 6,53 (д, 1Н), 4,45 (шир.с, 2Н), 3,87 (м, 4Н), 3,30 (м, 6Н), 3,06 (м, 8Н), 1,89 (м, 7Н), 1,64 (м, 6Н), 1,29 (м, 2Н).

ПРИМЕР 475

4-{4-[2-(3-азабицикло[3.2.2]нон-3-ил)бензил]пиперазин-1-ил}-2-фенокси-N-({4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}сульфонил)бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 474С вместо соединения Примера 27G и соединение Примера 163А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,78 (шир.с, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,86 (дд,

1Н), 7,54 (д, 2Н), 7,44 (д, 2Н), 7,28 (м, 4Н), 7,11 (д, 1Н), 7,04 (м, 1Н), 6,85 (м, 3Н), 6,53 (д, 1Н), 4,46 (м, 2Н), 3,86 (м, 4Н), 3,28 (м, 6Н), 3,10 (м, 4Н), 2,98 (д, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,84 (м, 5Н), 1,64 (м, 6Н), 1,26 (м, 2Н).

ПРИМЕР 476

5 4-{4-[2-(3-азабицикло[3.2.2]нон-3-ил)бензил]пиперазин-1-ил}-2-фенокси-N-({4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 474С вместо соединения Примера 27Г и соединение Примера 2А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

10 ¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,19 (шир.с, 1Н), 9,83 (шир.с, 1Н), 7,52 (м, 6Н), 7,33 (м, 3Н), 7,12 (т, 1Н), 6,93 (д, 2Н), 6,83 (м, 1Н), 6,56 (д, 2Н), 6,47 (д, 1Н), 4,47 (с, 2Н), 3,85 (м, 4Н), 3,26 (м, 2Н), 3,11 (м, 4Н), 2,96 (м, 6Н), 1,97 (с, 2Н), 1,81 (м, 6Н), 1,64 (м, 7Н), 1,22 (м, 2Н).

ПРИМЕР 477

15 4-{4-[2-(3-азабицикло[3.2.2]нон-3-ил)бензил]пиперазин-1-ил}-N-({4-[(3-морфолин-4-илпропил)амино]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-феноксибензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 474С вместо соединения Примера 27Г и соединение Примера 7А вместо соединения Примера 1F в Примере 27Н.

20 ¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,77 (шир.с, 1Н), 10,04 (шир.с, 1Н), 8,69 (т, 1Н), 8,50 (д, 1Н), 7,81 (дд, 1Н), 7,55 (д, 2Н), 7,43 (д, 2Н), 7,24 (м, 3Н), 7,15 (д, 1Н), 7,01 (т, 1Н), 6,84 (м, 3Н), 6,52 (д, 1Н), 4,44 (с, 2Н), 3,97 (с, 2Н), 3,54 (м, 6Н), 3,39 (м, 4Н), 3,19 (м, 8Н), 2,97 (д, 4Н), 1,99 (м, 4Н), 1,83 (м, 4Н), 1,64 (м, 4Н).

ПРИМЕР 478

25 4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1Н-4,7-метаноинден-5-ил]бензил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксибензамид

ПРИМЕР 478А

трет-бутиловый эфир 4-(4-метоксикарбонил-3-феноксифенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты

30 Этот Пример получали, используя трет-бутиловый эфир пиперазин-1-карбоновой кислоты вместо соединения Примера 1В в Примере 1D.

ПРИМЕР 478В

трет-бутиловый эфир 4-(4-карбокси-3-феноксифенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты

35 Этот Пример получали, используя соединение Примера 478А вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 478С

трет-бутиловый эфир 4-(4-{3-нитро-4-[(тетрагидропиран-4-илметил)амино]бензолсульфониламинокарбонил}-3-феноксифенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты

40 Этот Пример получали, используя соединение Примера 478В вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

ПРИМЕР 478D

3-нитро-N-(2-фенокси-4-пиперазин-1-ил-бензоил)-4-[(тетрагидропиран-4-илметил)амино]бензолсульфонамид

45 Этот Пример получали, используя соединение Примера 478С вместо соединения Примера 1А в Примере 1В для выделения указанного в заголовке соединения в виде моносоли трифторуксусной кислоты.

ПРИМЕР 478Е

(4R,7S)-(2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1Н-4,7-метаноинден-5-ил)овый эфир

трифторметансульфоновой кислоты

(4R,7R)-октагидро-4,7-метаноинден-5-он (2,00 г) растворяли в тетрагидрофуране (25 мл) и охлаждали до -78°C с использованием бани изопропиловый спирт/сухой лед.

Медленно добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (1М в тетрагидрофуране, 14,65 мл). Раствору давали нагреться до комнатной температуры, перемешивали в течение одного часа, охлаждали до -78°C с использованием бани изопропиловый спирт/сухой лед и добавляли N-фенилтрифторметансульфонимид (5,23 г). Раствору давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Добавляли гексан и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме.

ПРИМЕР 478F

(4R,7S)-2-(2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноинден-5-ил)бензальдегид

Соединение Примера 478E (941 мг), 2-формилфенилбороновую кислоту (600 мг) и трехосновный фосфат калия (1416 мг) добавляли к тетрагидрофурану (20 мл). Раствор дегазировали и промывали азотом три раза. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (244 мг) и раствор нагревали при 60°C в течение 16 часов. Раствор охлаждали, добавляли в воду и экстрагировали 50% раствором этилацетата (гексан). Экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 10% раствора этилацетата (гексан).

ПРИМЕР 478G

4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноинден-5-ил]бензил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

Соединение Примера 478D (200 мг), соединение Примера 478F (74 мг) и связанный со смолой цианоборогидрид натрия (2,15 ммоль/г, 144 мг) добавляли к тетрагидрофурану (3 мл) и уксусной кислоте (0,7 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Раствор концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 5% раствора метанола (дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения в виде моносоли уксусной кислоты.

^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,94 (шир.с, 1H), 8,64 (т, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,27-7,18 (м, 5H), 7,16 (д, 1H), 6,99 (тт, 1H), 6,83 (дт, 2H), 6,78 (дд, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,23 (д, 1H), 3,87 (дд, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,34 (т, 2H), 3,21 (шир.с, 4H), 2,73 (шир.с, 1H), 2,63 (шир.с, 1H), 2,46 (м, 4H), 2,11 (м, 2H), 1,95-1,75 (м, 4H), 1,91 (с, 3H), 1,66-1,52 (м, 6H), 1,28 (м, 2H), 1,02 (м, 2H), 0,85 (м, 1H).

ПРИМЕР 479

4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-илметил]тиен-2-ил}бензил)пиперазин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксibenзамид

ПРИМЕР 479A

трет-бутил 4-(4-(метоксикарбонил)-3-феноксифенил)пиперазин-1-карбоксилат

Этот Пример получали, используя трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат вместо соединения Примера 1B в Примере 1D.

ПРИМЕР 479B

4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-феноксibenзойная кислота

Этот Пример получали, используя соединение Примера 479A вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 479C

трет-бутил 4-(4-(3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонилкарбамоил)-3-феноксифенил)пиперазин-1-карбоксилат

Этот Пример получали, используя соединение Примера 479В вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

5 ПРИМЕР 479D

N-(3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонил)-2-фенокси-4-(пиперазин-1-ил)бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 479С вместо соединения Примера 1А в Примере 1В.

10 ПРИМЕР 479Е

2-((4-(4-(3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонилкарбамоил)-3-феноксифенил)пиперазин-1-ил)метил)фенилбороновая кислота

Соединение Примера 479D (213 мг), 2-формилфенилбороновую кислоту (54 мг) и
15 связанный со смолой цианоборогидрид натрия (2,38 ммоль/г, 252 мг) добавляли к тетрагидрофурану (3,5 мл) и уксусной кислоте (1,1 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Раствор очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 1% уксусной кислоты и 10% метанола в дихлорметане.

20 ПРИМЕР 479F

8-((5-бромтиофен-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан гидрохлорид

Этот Пример получали, используя 5-бромтиофен-2-карбальдегид вместо 4'-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и 8-азабицикло[3.2.1]октан гидрохлорид вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1А.

25 ПРИМЕР 479G

4-(4-(2-(5-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-илметил)тиофен-2-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонил)-2-феноксибензамид

Соединение Примера 479Е (80 мг), соединение Примера 479F (42,5 мг), дихлорид бис
30 (трифенилфосфин)палладия(II) (7,7 мг) и гидроксид лития (10,5 мг) объединяли в смеси диметоксиэтана (1,6 мл), метанола (0,5 мл) и воды (0,7 мл) в микроволновом сосуде. Реакционную смесь нагревали в CEM Discover микроволновом реакторе при 150°C в течение 15 минут. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией, элюируя с использованием градиента 1% метанола/дихлорметан до 5% метанола/дихлорметан.

35 ¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,33 (м, 2H), 7,64 (м, 2H), 7,44 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,12 (м, 3H), 6,90 (м, 2H), 6,85 (т, 1H), 6,68 (м, 3H), 6,30 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,17 (м, 4H), 3,08 (м, 4H), 2,45 (м, 6H), 1,92 (м, 2H), 1,62 (м, 4H), 1,54 (м, 3H), 1,28 (м, 6H).

40 ПРИМЕР 480

4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-илметил]тиен-2-ил}бензилиден)пиперидин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксибензамид

ПРИМЕР 480А

45 метил 2-фенокси-4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)бензоат

Метил 4-фтор-2-феноксибензоат (2 г) и 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (1,279 г) объединяли в диметилсульфоксиде (12 мл) в 250-мл круглодонной колбе. Добавляли карбонат натрия (1,291 г). Реакционную колбу герметично закрывали и нагревали до 130°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали

тщательно водой и насыщенным соевым раствором и сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта.

ПРИМЕР 480B

метил 4-(4-оксопиперидин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Осуществляли поглощение соединения Примера 480A в уксусную кислоту (30%, 20 мл) и тетрагидрофуран (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 75°C в течение ночи. Объем уменьшали в вакууме, и остаток нейтрализовали при помощи раствора гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта.

ПРИМЕР 480C

метил 4-(4-(2-бромбензилиден)пиперидин-1-ил)-2-феноксibenзоат

Диметилсульфоксид (22,88 мл) с гидридом натрия (0,332 г) нагревали до 70°C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли (2-бромбензил) трифенилфосфонийбромид (3,40 г) несколькими порциями и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли раствор метил 4-(4-оксопиперидин-1-ил)-2-феноксibenзоата (1,8 г) в диметилсульфоксиде (5,20 мл) и реакционную смесь нагревали до 70°C в течение уикэнда. Реакционную смесь подкисляли при помощи 1М водного раствора HCl и экстрагировали простым эфиром. Объединенные экстракты тщательно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией, используя в качестве элюента 0-20% этилацетата в гексане.

ПРИМЕР 480D

метил 2-фенокси-4-(4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилиден)пиперидин-1-ил)бензоат

Соединение Примера 480C (259 мг), бис(пинаколато)дибор (206 мг), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) дихлорметан (22 мг) и ацетат калия (159 мг) объединяли в диметилсульфоксиде (2,7 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 36 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали тщательно водой и насыщенным соевым раствором и сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное твердое вещество промывали гексаном и смесью гексан/простой эфир (2:1) с получением желаемого продукта.

ПРИМЕР 480E

4-(4-(2-(5-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-илметил)тиофен-2-ил)бензилиден)пиперидин-1-ил)-2-феноксibenзойная кислота

Этот Пример получали, используя соединение Примера 480D вместо соединения Примера 479E в Примере 479G.

ПРИМЕР 480F

4-(4-(2-(5-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-илметил)тиофен-2-ил)бензилиден)пиперидин-1-ил)-N-(3-нитро-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонил)-2-феноксibenзамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 480E вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 11,54 (с, 1H), 9,36 (шир.с, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,34 (м, 3H), 7,25 (м, 4H), 7,16 (д, 1H), 7,00 (т, 1H), 6,84 (д, 2H), 6,81 (дд, 1H), 6,44 (д, 1H), 6,37 (шир.с, 1H), 4,36 (д, 2H), 3,85 (м, 3H), 3,44 (м, 2H), 3,28

(м, 6H), 2,36 (м, 3H), 2,23 (м, 4H), 1,90 (м, 3H), 1,81 (м, 2H), 1,62 (м, 5H), 1,47 (м, 1H), 1,29 (м, 2H).

ПРИМЕР 481

4-[4-(3-{5-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-илметил]тиен-2-ил}бензил)пиперазин-1-ил]-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-феноксибензамид

ПРИМЕР 481А

3-((4-(4-(3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонилкарбамоил)-3-феноксифенил)пиперазин-1-ил)метил)фенилбороновая кислота

Этот Пример получали, используя 3-формилфенилбороновую кислоту вместо 2-формилфенилбороновой кислоты в Примере 479Е.

ПРИМЕР 481В

4-(4-(3-(5-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-илметил)тиофен-2-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонил)-2-феноксибензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 481А вместо соединения Примера 479Е в Примере 479G.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 11,76 (шир.с, 1H), 9,55 (шир.с, 1H), 8,55 (т, 1H), 8,46 (д, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,54 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,20 (м, 4H), 6,97 (м, 1H), 6,86 (м, 1H), 6,82 (м, 3H), 6,55 (м, 1H), 4,41 (д, 2H), 3,88 (м, 6H), 3,43 (м, 3H), 3,30 (м, 6H), 3,06 (м, 6H), 1,90 (м, 4H), 1,65 (м, 5H), 1,30 (м, 3H).

ПРИМЕР 482

N-({5-хлор-6-[(4,4-дифторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 482А

(4,4-дифторциклогексил)метанол

Литийалюминийгидрид (0,24 г) суспендировали в простом диэтиловом эфире (15 мл), добавляли по каплям этил 4,4-дифторциклогексанкарбоксилат (1,0 г) в простом диэтиловом эфире (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, с последующим осторожным добавлением воды (0,24 мл), 4N водного раствора NaOH (0,24 мл) и воды (0,72 мл). Добавляли Na₂SO₄ и простой диэтиловый эфир (40 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Фильтрация через диатомовую землю и концентрирование фильтрата давали указанное в заголовке соединение, которое использовали без очистки.

ПРИМЕР 482В

5-хлор-6-((4,4-дифторциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 482А вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола и 5,6-дихлорпиридин-3-сульфонамид вместо соединения Примера 329А в Примере 329В.

ПРИМЕР 482С

N-(5-хлор-6-((4,4-дифторциклогексил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 482В

вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 435D вместо соединения Примера 27G в Примере 27H.

ПРИМЕР 482D

N-({5-хлор-6-[(4,4-дифторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 482C вместо соединения Примера 435E в Примере 435F.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,12 (шир.с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,08 (м, 4H), 6,80 (дд, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,25 (д, 2H), 3,24 (шир.с, 4H), 3,00 (оч. шир.с, 2H), 2,45 (оч. шир.с, 4H), 2,20 (шир.м, 2H), 2,05 (м, 2H), 1,98 (с, 2H), 1,97 (м, 1H), 1,90 (м, 4H), 1,42 (т, 2H), 1,38 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 483

N-({6-[(транс-4-карбамоилциклогексил)метокси]-5-хлорпиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 483A

транс-N-(бис(4-метоксифенил)метил)-4-(гидроксиметил)циклогексанкарбоксамида К раствору бис(4-метоксифенил)метанамина (846 мг), транс-4-(гидроксиметил)циклогексанкарбоновой кислоты (500 мг) и триэтиламина (1,322 мл) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли реагент гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (1,677 г). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов, разбавляли этилацетатом, промывали водой, водным раствором NaOH и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане и загружали в картридж с диоксидом кремния, элюировали при помощи 0-100% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 483B

(1r,4r)-N-(бис(4-метоксифенил)метил)-4-((3-хлор-5-сульфамойлпиридин-2-илокси)метил)циклогексанкарбоксамида

Соединение Примера 483A (1,2 г) и соединение Примера 387A (0,711 г) в тетрагидрофуране (30 мл) обрабатывали при помощи NaNH (60%, 0,51 г) в течение ночи. Реакцию гасили водным раствором NH₄Cl и значение pH смеси доводили до 4-5 при помощи разбавленного водного раствора HCl. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном. Дихлорметановый слой промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле и элюировали при помощи 20%-30% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 483C

N-(6-((транс-4-(бис(4-метоксифенил)метилкарбамоил)циклогексил)метокси)-5-хлорпиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 177, заменяя соединение Примера 26C и соединение Примера 1F соединением Примера 435D и соединением Примера 483B, соответственно.

ПРИМЕР 483D

N-({6-[(транс-4-карбамоилциклогексил)метокси]-5-хлорпиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

- 5 Соединение Примера 483C (500 мг) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали водой (1 мл) и трифторуксусной кислотой (5 мл) в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gilson), элюировали с использованием 40%-70% ацетонитрила в содержащей 0,1% трифторуксусной кислоты воде в течение 40 минут. Желаемые фракции концентрировали
10 для удаления ацетонитрила, нейтрализовали при помощи NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном. Дихлорметановый слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

- ^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 13,11 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,86 (д, 1H),
15 7,81 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,03-7,12 (м, 4H), 6,80 (дд, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,20 (д, 2H), 3,14-3,26 (м, 4H), 2,96 (с, 2H), 2,30-2,47 (м, 3H), 2,18 (с, 2H), 2,02-2,09 (м, 1H), 1,98 (с, 2H), 1,71-1,89 (м, 5H), 1,31-1,46 (м, 4H), 1,03-1,16 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 484

- 20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-(4-{[(транс-4-цианоциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 484A

транс-4-(аминометил)циклогексанкарбонитрил

- 25 К раствору трет-бутил (транс-4-цианоциклогексил)метилкарбамата (500 мг) в дихлорметане (10 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 часа и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 484B

- 30 4-((транс-4-цианоциклогексил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Смесь 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (347 мг) и соединения Примера 484A (300 мг) в тетрагидрофуране (20 мл) обрабатывали триэтиламино (1,4 мл) в течение ночи и концентрировали. Остаток растирали в порошок с этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения.

- 35 ПРИМЕР 484C

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-(4-{[(транс-4-цианоциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

- Смесь 4-диметиламинопиридина (115,0 мг), гидрохлорида 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида (51,4 мг), соединения Примера 435D (165 мг) и соединения
40 Примера 484B (96 мг) в дихлорметане (6 мл) перемешивали в течение ночи. К этой смеси добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gilson), элюировали с использованием 40%-70% ацетонитрила в содержащей 0,1%
45 трифторуксусной кислоты воде в течение 40 минут. Желаемые фракции концентрировали для удаления ацетонитрила, нейтрализовали при помощи NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном. Дихлорметановый слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,10 (с, 1H), 11,54 (с, 1H), 8,56 (т, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,49-7,59 (м, 2H), 7,35 (д, 2H), 7,02-7,14 (м, 4H), 6,95 (д, 1H), 6,80 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,19 (д, 1H), 3,25 (т, 2H), 3,16 (с, 4H), 2,80 (с, 2H), 2,60-2,70 (м, 1H), 2,21 (д, 6H), 1,94-2,08 (м, 4H), 1,74-1,84 (м, 2H), 1,58-1,71 (м, 1H), 1,36-1,54 (м, 4H), 0,98-1,12 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 485

N-({5-хлор-6-[2-(1H-имидазол-1-ил)этокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 485A

Указанное в заголовке соединение получали, используя 2-(1H-имидазол-1-ил)этанол вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола и соединение Примера 387A вместо соединения Примера 329A в Примере 329B.

ПРИМЕР 485B

N-(6-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-5-хлорпиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 485A вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 435D вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

ПРИМЕР 485C

N-({5-хлор-6-[2-(1H-имидазол-1-ил)этокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 485B вместо соединения Примера 435E в Примере 435F.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,03 (с, 1H), 8,28 (м, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,06 (д, 2H), 7,01-7,03 (м, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,49 (д, 1H), 6,10 (дд, 1H), 4,65 (т, 2H), 4,50 (т, 2H), 3,11 (с, 4H), 2,88 (шир.с, 2H), 2,32-2,36 (м, 4H), 2,17-2,19 (м, 2H), 1,97-1,99 (м, 2H), 1,41 (т, 2H), 1,14-1,23 (м, 4H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 486

N-({5-хлор-6-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 486A

5-хлор-6-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя (1-метил-1H-имидазол-5-ил)метанол вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола и соединение Примера 387A вместо соединения Примера 329A в Примере 329B.

ПРИМЕР 486B

N-(5-хлор-6-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 486A вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 435D вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

ПРИМЕР 486C

N-({5-хлор-6-[(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 486В вместо соединения Примера 435Е в Примере 435Е.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,05 (с, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 7,86 (д, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,62 (д, 1Н), 7,36 (д, 2Н), 7,04-7,07 (м, 4Н), 6,77 (дд, 1Н), 6,49 (д, 1Н), 6,12 (дд, 1Н), 5,46 (с, 2Н), 3,70 (с, 3Н), 3,15 (с, 54Н), 2,87 (шир.с, 2Н), 2,32-2,36 (м, 4Н), 2,17-2,19 (м, 2Н), 1,98 (с, 2Н), 1,41 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 487

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-фтор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 487А

5-бром-3-фтор-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин

Указанное в заголовке соединение получали, используя 5-бром-2,3-дифторпиридин вместо 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 279А.

ПРИМЕР 487В

трет-бутил 5-фтор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-илкарбамат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 487А вместо соединения Примера 416А в Примере 416В.

ПРИМЕР 487С

5-фтор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонилхлорид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 487В вместо соединения Примера 416В в Примере 416С.

ПРИМЕР 487D

5-фтор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 487С вместо соединения Примера 416С в Примере 416D.

ПРИМЕР 487Е

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(5-фтор-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 435D вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 487D вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 487F

Соединение Примера 487Е (0,195 г) обрабатывали трифторуксусной кислотой (2,311 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в диоксане (3,0 мл), обрабатывали 1н раствором NaOH (2,0 мл) и перемешивали в течение 3 дней. Добавляли 4н раствор NaOH (1,0 мл) и перемешивание продолжали в течение 4 часов. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали при помощи CH₂Cl₂. Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором NH₄Cl, сушили (MgSO₄), фильтровали, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием от 0 до 4% метанола в CH₂Cl₂ в качестве элюента. Продукт растворяли в CH₃CN, концентрировали и сушили в вакуумной печи при 80°C.

¹H ЯМР (400 МГц, пиридин-d₅) δ 14,70 (с, 1H), 8,86 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,12 (м, 3H), 6,88 (м, 2H), 6,48 (д, 1H), 4,21 (д, 2H), 3,96 (дд, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,18 (м, 4H), 2,83 (с, 2H), 2,31 (т, 2H), 2,24 (м, 4H), 1,95 (м, 3H), 1,57 (дд, 2H), 1,38 (м, 4H), 0,96 (с, 6H).

ПРИМЕР 488

N-{[5-хлор-6-(1,4-диоксан-2-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 488А

6-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-5-хлорпиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя (1,4-диоксан-2-ил)метанол вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола и соединение Примера 387А вместо соединения Примера 329А в Примере 329В.

ПРИМЕР 488В

N-(6-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-5-хлорпиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 488А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 435D вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

ПРИМЕР 488С

N-{[5-хлор-6-(1,4-диоксан-2-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 488В вместо соединения Примера 435Е в Примере 435F.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,06 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,02-7,09 (м, 4H), 6,76-6,79 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,11 (д, 1H), 4,35-4,37 (м, 2H), 3,75-3,92 (м, 4H), 3,59-3,68 (м, 2H), 3,41-3,54 (м, 4H), 3,17 (с, 54H), 2,89 (с, 2H), 2,34 (шир.с, 4H), 2,17-2,19 (м, 2H), 1,98 (с, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 490

N-({5-хлор-6-[(4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 490А

1,1-дифтор-4-метиленциклогексан

Бутиллитий (12,32 мл, 2,5М раствор в гексане) добавляли к раствору метилтрифенилфосфонийхлорида (9,63 г) в тетрагидрофуране (50 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Затем добавляли 4,4-дифторциклогексанон (3,76 г) в диоксане (150 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли воду (3 мл) и затем медленно добавляли гексан (150 мл), реакционную смесь фильтровали, и раствор использовали на следующей стадии.

ПРИМЕР 490В

4,4-дифтор-1-(гидроксиметил)циклогексанол

К раствору из Примера 490А добавляли воду (75 мл), затем добавляли N-метилморфолин-N-оксид (6,4 мл, 50% раствор в воде) и OsO₄ (14,2 г, раствор 2,5% масс. в трет-бутаноле) и реакционную смесь перемешивали в течение 96 часов при 50°C.

Раствор охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 мл) в течение 30 минут и затем подкисляли концентрированным водным раствором HCl . Раствор затем экстрагировали три раза этилацетатом, и органические слои объединяли, промывали водным раствором 1М HCl и насыщенным соевым раствором и концентрировали. Неочищенную смесь хроматографировали на силикагеле с использованием 10-100% этилацетата в гексане и затем 5% метанола в этилацетате с получением продукта.

ПРИМЕР 490C

5-хлор-6-((4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 490B вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола и соединение Примера 387A вместо соединения Примера 329A в Примере 329B.

ПРИМЕР 490D

N-({5-хлор-6-[(4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Смесь 4-диметиламинопиридина (28 мг), гидрохлорида 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида (62 мг), соединения Примера 435D (108 мг) и соединения Примера 490C (55 мг) в дихлорметане (4 мл) перемешивали в течение ночи. Смесь

хроматографировали на силикагеле с использованием 50-100% этилацетата в гексане и затем 5% метанола в этилацетате в качестве элюента с получением защищенного продукта. Это вещество брали для поглощения в 1М тетрабутиламмонийфторид (8 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 4 дней при 50°C и концентрировали. Остаток нейтрализовали при помощи NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном.

Дихлорметановый слой концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием 50-100% этилацетата в гексане и затем 5% метанола в этилацетате в качестве элюента с получением продукта.

^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 13,05 (шир.с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,60 (м, 3H), 7,35 (д, 2H), 7,06 (д, 2H), 7,05 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,12 (дд, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,13 (м, 2H), 3,02 (м, 2H), 2,77 (м, 1H), 2,27 (м, 2H), 2,17 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,74 (м, 4H), 1,60 (м, 2H), 1,40 (м, 2H), 1,31 (м, 1H), 0,94 (с, 3H), 0,91 (м, 2H).

ПРИМЕР 491

N-({5-хлор-6-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 491A

5-хлор-6-((2,2-дифторциклопропил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя (2,2-дифторциклопропил)метанол вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола и соединение Примера 387A вместо соединения Примера 329A в Примере 329B.

ПРИМЕР 491B

N-(5-хлор-6-((2,2-дифторциклопропил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 435D вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 491A вместо соединения Примера

1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 491C

N-({5-хлор-6-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Соединение Примера 491B (0,196 г) обрабатывали тетрабутиламмонийфторидом (1M в тетрагидрофуране) (2,000 мл), нагревали при 50°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и затем обрабатывали 1N водным раствором NaOH (2,0 мл). Смесь перемешивали в течение 5 часов при температуре окружающей среды и затем экстрагировали при помощи CH₂Cl₂. Экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке C18 с использованием градиента 20-80% ацетонитрила/0,1% трифторуксусной кислоты в воде с получением указанного в заголовке соединения в виде трифторацетатной соли. Соль трифторуксусной кислоты растворяли в дихлорметане, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали, суспендировали в CH₃CN, концентрировали снова и сушили в течение ночи в вакуумной печи при 80°C с получением указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, пиридин-d₅) δ 14,62 (с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,37 (м, 2H), 8,06 (д, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,34 (д, 1H), 7,11 (м, 3H), 6,87 (м, 2H), 6,48 (д, 1H), 4,53 (м, 1H), 4,43 (м, 1H), 3,17 (м, 4H), 2,82 (с, 2H), 2,27 (м, 7H), 1,99 (с, 2H), 1,56 (м, 1H), 1,38 (м, 3H), 0,96 (с, 6H).

ПРИМЕР 492

N-({5-хлор-6-[(транс-4-цианоциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Раствор соединения Примера 483D (50 мг) в диоксане (12 мл) и пиридине (1,2 мл) охлаждали на бане лед-вода. Смесь слегка нагревали путем удаления ледяной бани и затем добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и гасили метанолом и водным раствором NaOH. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ и элюировали при помощи 40%-70% ацетонитрила в содержащей 0,1% трифторуксусной кислоты воде в течение 40 минут. Желаемые фракции концентрировали для удаления ацетонитрила, нейтрализовали при помощи NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном. Дихлорметановый слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и сушили с получением указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,10 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,02-7,11 (м, 4H), 6,80 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,19 (д, 2H), 3,22 (с, 4H), 2,97 (с, 2H), 2,59-2,71 (м, 1H), 2,41 (с, 2H), 2,18 (с, 2H), 2,05 (дд, 2H), 1,98 (с, 2H), 1,79-1,90 (м, 3H), 1,47-1,62 (м, 2H), 1,42 (т, 2H), 1,04-1,19 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 493

N-({5-хлор-6-[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 493A

4-(гидроксиметил)-1-метилциклогексанол

4-(Гидроксиметил)циклогексанон (800 мг) в тетрагидрофуране (15 мл) обрабатывали при помощи 3М метилмагнийхлорида в тетрагидрофуране (6,24 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов и гасили метанолом и водой. Полученную смесь концентрировали, и остаток суспендировали в этилацетате. Осажденные вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией, используя в качестве элюента 0-100% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 493В

5-хлор-6-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид
Соединение Примера 493А (970 мг) и соединение Примера 387А (1,6 г) в N,N-диметилформамиде (8 мл) обрабатывали гидридом натрия (1,8 г, 60%) при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакцию гасили водой. Полученную смесь нейтрализовали при помощи разбавленного водного раствора HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя в качестве элюента 30-45% ацетонитрил в содержащей 0,1% трифторуксусной кислоты воде, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 493С

5-хлор-6-((цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид
Соединение Примера 493А (970 мг) и соединение Примера 387А (1,6 г) в N,N-диметилформамиде (8 мл) обрабатывали гидридом натрия (1,8 г, 60%) при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакцию гасили водой. Полученную смесь нейтрализовали при помощи разбавленного водного раствора HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя в качестве элюента 30-45% ацетонитрила в содержащей 0,1% трифторуксусной кислоты воде, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 493D

N-({5-хлор-6-[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Смесь 4-диметиламинопиридина (175,0 мг), гидрохлорида 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида (82 мг), соединения Примера 435D (251 мг) и соединения Примера 493С (120 мг) в дихлорметане (6 мл) перемешивали в течение ночи и концентрировали. Остаток растворяли в растворе 1М тетрабутиламмонийфторида моногидрата в тетрагидрофуране (11 мл) и полученный раствор подвергали кипячению с обратным холодильником в течение 9 часов и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюировали с использованием 40%-70% ацетонитрила в содержащей 0,1% трифторуксусной кислоты воде в течение 40 минут. Желаемые фракции концентрировали для удаления ацетонитрила, нейтрализовали при помощи NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном. Дихлорметановый слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и сушили с получением указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,11 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,03-7,11 (м, 4H), 6,80 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,20 (д, 2H), 3,96 (с, 1H), 3,21 (с, 4H), 2,86-3,05 (м, 1H), 2,40 (с, 2H), 2,18 (с, 2H), 1,98 (с, 2H), 1,63-1,78 (м, 1H), 1,50-1,62 (м, 4H), 1,36-1,49 (м, 4H), 1,20-1,34 (м, 2H), 1,10 (с, 3H),

0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 494

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 494А

трет-бутиловый эфир 4-гидрокси-индазол-1-карбоновой кислоты и трет-бутиловый эфир 4-гидрокси-индазол-2-карбоновой кислоты

4-Гидроксииндазол (3,94 г) добавляли к тетрагидрофурану (250 мл) и охлаждали до 0°C с использованием ледяной бани. Добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 1,23 г) и смесь перемешивали при 0°C в течение пяти минут. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали еще в течение 20 минут. Смесь снова охлаждали до 0°C с использованием ледяной бани и добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (4,65 г). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Объем растворителя уменьшали в вакууме, остаток подвергали вакуум-фильтрации над слоем силикагеля и промывали этилацетатом, и растворитель удаляли в вакууме. К остатку добавляли ацетонитрил (200 мл), ди-трет-бутилдикарбонат (7,06 г) и 4-(диметиламино)пиридин (0,359 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение трех часов, и растворитель удаляли в вакууме. К остатку добавляли тетрагидрофуран (200 мл) и тетрабутиламмонийфторид (1М в тетрагидрофуране, 82 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение четырех дней, растворитель удаляли в вакууме и осуществляли поглощение остатка в этилацетат. Смесь экстрагировали насыщенным водным раствором хлорида аммония, экстрагировали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь подвергали вакуум-фильтрации через силикагель, и растворитель удаляли в вакууме с получением смеси двух продуктов, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 494В

метилловый эфир 4-фтор-2-(1H-индазол-4-илокси)-бензойной кислоты

Соединение Примера 494А (5,56 г) добавляли к диглиму (200 мл) и добавляли трет-бутоксид калия (1М в тетрагидрофуране, 30,8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, добавляли метил 2,4-дифторбензоат и смесь нагревали при 115°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали, растворитель удаляли в вакууме, осуществляли поглощение остатка в дихлорметан (100 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (22,6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, растворитель удаляли в вакууме, осуществляли поглощение остатка в этилацетат и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, и органический слой сушили при помощи безводного сульфата натрия. Полученное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 30% этилацетата (в гексане), увеличивая до 40% этилацетата (в гексане).

ПРИМЕР 494С

метилловый эфир 2-(1H-индазол-4-илокси)-4-пиперазин-1-ил-бензойной кислоты

Соединение Примера 494В (2,00 г) и пиперазин (2,71 г) добавляли к диметилсульфоксиду (60 мл) и нагревали до 100°C в течение одного часа. Смесь охлаждали, добавляли к дихлорметану, промывали водой два раза, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования растворитель удаляли в вакууме.

ПРИМЕР 494D

метил 4,4-диметил-2-(трифторметилсульфонилокси)циклогекс-1-енкарбоксилат

К суспензии промытого гексаном NaN (17 г) в дихлорметане (700 мл) добавляли по каплям 5,5-диметил-2-метоксикарбонилциклогексанон (38,5 г) при 0°C. После перемешивания в течение 30 минут смесь охлаждали до -78°C и добавляли

5 трифторметансульфоновый ангидрид (40 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением продукта.

ПРИМЕР 494E

10 метил 2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енкарбоксилат

Соединение Примера 494D (62,15 г), 4-хлорфенилбороновую кислоту (32,24 г), CsF (64 г) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (2 г) в 2:1 смеси 1,2-диметоксиэтан/метанол (600 мл) нагревали до 70°C в течение 24 часов. Смесь концентрировали. Добавляли простой эфир (4×200 мл) и смесь фильтровали. Объединенный эфирный

15 раствор концентрировали с получением продукта.

ПРИМЕР 494F

(2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метанол

К смеси LiBH₄ (13 г), соединения Примера 494E (53,8 г) и простого эфира (400 мл) медленно добавляли метанол (25 мл) через шприц. Смесь перемешивали при комнатной

20 температуре в течение 24 часов. Реакцию гасили 1н водным раствором HCl при охлаждении льдом. Смесь разбавляли водой и экстрагировали простым эфиром (3×100 мл). Экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле с использованием 0-30% этилацетата/гексан.

ПРИМЕР 494G

25 2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енкарбальдегид

К раствору соединения Примера 494F в дихлорметане (120 мл) при 0°C добавляли перйодинан Dess-Martin (17,7 г) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (200 мл), промывали два

30 раза насыщенным водным раствором NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт фильтровали через пробку силикагеля с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 494H

метиловый эфир 4-{4-[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енилметил]пиперазин-1-ил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)-бензойной кислоты

35

К дихлорметану (60 мл) добавляли соединение Примера 494C (2,500 г) и соединение Примера 494G (2,029 г). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,804 г) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Раствор разбавляли этилацетатом,

40 промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, промывали насыщенным соевым раствором, и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования раствор концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 20-50% этилацетата в гексане.

ПРИМЕР 494I

45 метил 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тримил-1Н-индазол-4-илокси)бензоат

Соединение Примера 494H (300 мг) растворяли в дихлорметане (1,5 мл), охлаждали

до 0°C, затем добавляли триэтиламин (0,22 мл) и тритилхлорид (145 мг). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь непосредственно вносили в колонку с силикагелем и элюировали при помощи 10-30% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 494J

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тритил-1Н-индазол-4-илокси)бензойная кислота

Соединение Примера 494I (0,591 г) растворяли в тетрагидрофуране (6 мл) и метаноле (2 мл) и к полученному раствору добавляли водный раствор 1М LiOH (2,14 мл) и реакцию смесь нагревали до 60°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли дихлорметаном (100 мл) и водой (10 мл), и затем гасили 1н водным раствором HCl (2 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (25 мл) и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 40 г) с градиентным элюированием от 1% до 4% метанола/дихлорметан в течение 30 минут давала указанное в заголовке соединения.

ПРИМЕР 494K

4-(гидроксиметил)-1-метилциклогексанол

4-(Гидроксиметил)циклогексанон (800 мг) в тетрагидрофуране (15 мл) обрабатывали при помощи 3М метилмагнийхлорида в тетрагидрофуране (6,24 мл) при 0°C.

Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов и гасили метанолом и водой. Полученную смесь концентрировали, и остаток суспендировали в этилацетате. Осажденные вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии, используя в качестве элюента 0-100% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 494L

5,6-дихлорпиридин-3-сульфонамид

К раствору 5,6-дихлорпиридин-3-сульфонилхлорида (32,16 г) в изопропиловом спирте (300 мл) при 0°C добавляли 30% водный раствор NH₄OH (50,8 мл). После перемешивания в течение ночи объем растворителя уменьшали до 1/3 от исходного объема. Смесь затем распределяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле. Полученное вещество затем суспендировали в 1:9 смеси этилацетат/гексан, фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 494M

5-хлор-6-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Соединение Примера 494K (970 мг) и соединение Примера 494L (1,6 г) в N,N-диметилформамиде (8 мл) обрабатывали гидридом натрия (1,8 г, 60%) при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакцию гасили водой. Полученную смесь нейтрализовали при помощи разбавленного водного раствора HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, используя в качестве элюента 30-45% ацетонитрила в смеси 0,1% трифторуксусной кислоты/вода, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 494N

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил})

сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Смесь соединения Примера 494J (3,4 г), соединения Примера 494М (1,539 г), N,N-диметилпиридин-4-амина (2,043 г) и гидрохлорида N¹-((этилимино)метилен)

-N³,N³-диметилпропан-1,3-диамина (1,042 г) в дихлорметане (65 мл) перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (5 мл). Полученную смесь охлаждали на ледяной бане и затем медленно добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Смесь перемешивали при нагревании от 0°C до комнатной температуры и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали без нагревания, и остаток суспендировали в смеси диметилсульфоксида и метанола (1:1, 40 мл). Осажденные вещества отфильтровывали. Фильтрат загружали на C18 колонку, элюировали при помощи 40%-70% ацетонитрила в содержащей 0,1% трифторуксусной кислоты воде. Желаемые фракции концентрировали для удаления ацетонитрила, нейтрализовали при помощи NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и сушили с получением указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,11 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,03-7,12 (м, 4H), 6,80 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,18-4,31 (м, 3H), 3,15-3,26 (м, 4H), 2,96 (с, 2H), 2,28-2,48 (м, 3H), 2,18 (с, 2H), 1,98 (с, 2H), 1,69-1,82 (м, 3H), 1,56 (д, 2H), 1,34-1,45 (м, 4H), 1,16-1,27 (м, 2H), 1,11 (с, 3H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 496

N-(3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил)сульфонил)-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 496А

3-хлор-4-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 306С вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола и 3-хлор-4-фторбензолсульфонамид вместо соединения Примера 329А в Примере 329В.

ПРИМЕР 496В

N-(3-хлор-4-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)фенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 496А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 435D вместо соединения Примера 27G в Примере 27Н.

ПРИМЕР 496С

N-(3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил)сульфонил)-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 496В вместо соединения Примера 435Е в Примере 435F.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,16 (с, 1H), 11,62 (оч. шир.с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,15 (м, 5H), 6,80 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,22 (д, 1H), 4,25 (д, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,80 (м, 2H), 3,60 (м, 2H), 3,17 (шир.м, 4H),

2,88 (с, 2H), 2,25 (шир.м, 4H), 2,16 (с, 2H), 1,90 (м, 4H), 1,20 (с, 6H).

ПРИМЕР 497

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
5 {4-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]-3-(трифторметил)фенил}сульфонил)-
2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 497A

4-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-3-(трифторметил)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 306C
10 вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола и 4-фтор-3-(трифторметил)
бензолсульфонамид вместо соединения Примера 329A в Примере 329B.

ПРИМЕР 497B

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(4-((4-
фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-3-(трифторметил)фенилсульфонил)-2-(1-
тритил-1H-индазол-4-илокси)бензамид

15 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 498C
вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 497A вместо соединения Примера
1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 497C

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
20 {4-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]-3-(трифторметил)фенил}сульфонил)-
2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Соединение Примера 497B (0,1557 г) в дихлорметане (1,5 мл) при 0°C обрабатывали
по каплям трифторуксусной кислотой (1,041 мл), перемешивали в течение 1 часа,
разбавляли при помощи CH₂Cl₂ и подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃.

25 Слои разделяли, и органический слой промывали водой и насыщенным соевым
раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Концентрат
хроматографировали на силикагеле с использованием от 0 до 4% метанола в CH₂Cl₂ в
качестве элюента.

30 ¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 14,59 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,39 (дд, 1H), 8,36 (с, 1H),
8,07 (д, 1H), 7,46 (м, 2H), 7,37 (д, 1H), 7,17 (т, 1H), 7,09 (м, 3H), 6,85 (дд, 1H), 6,82 (д, 1H),
6,55 (д, 1H), 4,21 (д, 2H), 3,86 (м, 2H), 3,78 (тд, 2H), 3,15 (м, 4H), 2,81 (с, 2H), 2,29 (т, 2H),
2,21 (м, 4H), 1,95 (м, 6H), 1,41 (т, 2H), 0,95 (с, 6H).

ПРИМЕР 498

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{
[3-хлор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-
илокси)бензамид

ПРИМЕР 498A

3-хлор-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

40 Указанное в заголовке соединение получали, используя 3-хлор-4-
фторбензолсульфонамид вместо соединения Примера 329A в Примере 329B.

ПРИМЕР 498B

метил 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-
(1-тритил-1H-индазол-4-илокси)бензоат

45 Соединение Примера 400D (300 мг) растворяли в дихлорметане (1,5 мл), охлаждали
до 0°C, затем добавляли триэтиламин (0,22 мл) и тритилхлорид (145 мг). Реакционной
смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь
непосредственно загружали на колонку с силикагелем и элюировали при помощи 10-

30% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 498C

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тримитил-1Н-индазол-4-илокси)бензойная кислота

5 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 498B вместо соединения Примера 175D в Примере 175E.

ПРИМЕР 498D

10 N-(3-хлор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)фенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тримитил-1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 498C вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 498A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 498E

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-хлор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Соединение Примера 498D (150 мг) растворяли в дихлорметане (3,5 мл) и трифторуксусной кислоте (3,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре
20 в течение 30 минут реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . После фильтрования и концентрирования остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке C18 с использованием градиента 40-
25 60% ацетонитрила/0,1% трифторуксусной кислоты в воде с получением указанного в заголовке соединения в виде трифторацетатной соли. Соль трифторуксусной кислоты растворяли в дихлорметане (6 мл) и промывали 50% водным раствором NaHCO_3 .

Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

30 ^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 13,16 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,57 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,35 (м, 3H), 7,04 (д, 2H), 6,80 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,22 (д, 1H), 3,97 (д, 2H), 3,88 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,18 (шир.м, 4H), 2,80 (с, 2H), 2,27 (шир.м, 4H), 2,18 (шир.м, 2H), 2,04 (м, 1H), 1,97 (с, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,40 (м, 4H) 0,93 (с, 6H).

35 ПРИМЕР 499

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид

40 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 496A вместо соединения Примера 428D в Примере 428E.

^1H ЯМР (500 МГц, пиридин- d_5) δ 8,58 (с, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,33 (дд, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,26 (т, 1H), 7,20 (м, 2H), 7,07 (д, 2H), 7,04 (д, 1H), 6,72-6,68 (м, 2H), 4,17 (д, 2H), 3,89 (м, 2H), 3,83 (м, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 2,03-1,95 (м, 6H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

45 ПРИМЕР 500

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметокси)пиридин-

3-ил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 387В вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,16 (д, 1Н), 8,72 (д, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 7,97 (д, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,25 (т, 1Н), 7,20 (м, 2Н), 7,07 (д, 2Н), 6,73-6,68 (м, 2Н), 4,21 (д, 2Н), 3,99 (дд, 2Н), 3,33 (дт, 2Н), 3,03 (м, 4Н), 2,77 (с, 2Н), 2,25 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,98 (м, 1Н), 1,97 (с, 2Н), 1,60 (д, 2Н), 1,43 (м, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 501

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-циано-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 501А

3-циано-4-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя (4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола и 3-циано-4-фторбензолсульфонамид вместо соединения Примера 329А в Примере 329В.

ПРИМЕР 501В

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-циано-4-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)фенилсульфонил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 501А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 435D вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

ПРИМЕР 501С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{3-циано-4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 501В вместо соединения Примера 435Е в Примере 435F.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,09 (с, 1Н), 7,85 (м, 2Н), 7,79 (с, 1Н), 7,57 (д, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,22 (м, 1Н), 7,13 (м, 2Н), 7,05 (д, 2Н), 6,78 (дд, 1Н), 6,50 (д, 1Н), 6,17 (дд, 1Н), 4,34 (д, 2Н), 3,79 (м, 2Н), 3,63 (м, 2Н), 3,16 (м, 4Н), 2,82 (м, 2Н), 2,27 (м, 4Н), 2,17 (м, 3Н), 1,97 (м, 2Н), 1,91 (м, 2Н), 1,85 (м, 2Н), 1,40 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 502

N-{[3-хлор-4-(1,4-диоксан-2-илметокси)фенил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 502А

4-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-3-хлорбензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя (1,4-диоксан-2-ил)метанол вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола и 3-хлор-4-фторбензолсульфонамид вместо соединения Примера 329А в Примере 329В.

ПРИМЕР 502В

N-(4-((1,4-диоксан-2-ил)метокси)-3-хлорфенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 502А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 435D вместо соединения Примера

1Е в Примере 1G.

ПРИМЕР 502С

N-{[3-хлор-4-(1,4-диоксан-2-илметокси)фенил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 502В вместо соединения Примера 435Е в Примере 435F.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,02 (с, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,11 (д, 2H), 7,06 (д, 2H), 6,99 (м, 1H), 6,74 (м, 1H), 6,42 (м, 1H), 6,15 (м, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,83 (м, 2H), 3,65 (м, 2H), 3,47 (м, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,75 (м, 2H), 2,21 (м, 6H), 1,97 (м, 2H), 1,40 (т, 2H), 1,23 (м, 1H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 503

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид

ПРИМЕР 503А

(S)-5-хлор-6-((4-циклопропилморфолин-2-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 423В вместо соединения Примера 415В в Примере 432А.

ПРИМЕР 503В

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 503А вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹H ЯМР (400 МГц, пиридин-d₅) δ 9,08 (д, 1H), 8,64 (м, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,23 (д, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,71 (м, 2H), 6,51 (м, 1H), 5,86 (м, 1H), 4,62-4,57 (м, 1H), 4,52-4,48 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,04 (м, 5H), 2,77 (с, 2H), 2,69 (м, 1H), 2,40-2,32 (м, 2H), 2,29-2,23 (м, 2H), 2,15 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,59 (м, 1H), 1,39 (т, 2H), 0,94 (с, 6H), 0,48-0,36 (м, 4H).

ПРИМЕР 504

N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 503А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

¹H ЯМР (400 МГц, пиридин-d₅) δ 8,86 (д, 1H), 8,38 (д, 2H), 8,14 (д, 1H), 7,47 (д, 2H), 7,34 (д, 1H), 7,13-7,10 (м, 3H), 6,88-6,85 (м, 2H), 6,49 (д, 1H), 5,41 (м, 2H), 4,62-4,57 (м, 1H), 4,51-4,47 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,16 (м, 4H), 3,02 (м, 1H), 2,83 (с, 2H), 2,69 (м, 1H), 2,38-2,27 (м, 4H), 2,24 (м, 4H), 1,99 (с, 2H), 1,58 (м, 1H), 1,41 (т, 2H), 0,96 (м, 6H), 0,48-0,36 (м, 4H).

ПРИМЕР 505

метил 2-{[4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}морфолин-4-карбоксилат

ПРИМЕР 505А

метил 2-((2-нитро-4-сульфамоилфениламино)метил)морфолин-4-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя метилхлорформиат вместо ацетилхлорида в Примере 457А.

ПРИМЕР 505В

метил 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}морфолин-4-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 505А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 14,58 (шир.с, 1Н), 9,05 (д, 1Н), 8,82 (т, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 8,18 (д, 1Н), 8,12 (д, 1Н), 7,45 (д, 2Н), 7,34 (д, 1Н), 7,15 (т, 1Н), 7,10 (д, 2Н), 6,87-6,82 (м, 3Н), 6,53 (д, 1Н), 4,29, 4,03 (шир.д, 1Н), 3,86 (м, 1Н), 3,73 (м, 2Н), 3,71 (с, 3Н), 3,54-3,40 (м, 3Н), 3,14 (м, 4Н), 2,96 (дт, 1Н), 2,85 (м, 1Н), 2,82 (с, 2Н), 2,30 (м, 2Н), 2,22 (м, 4Н), 1,99 (с, 2Н), 1,41 (т, 2Н), 0,96 (с, 6Н).

ПРИМЕР 506

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамид

ПРИМЕР 506А

N-этил-N-метил-2-((2-нитро-4-сульфамоилфениламино)метил)морфолин-4-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя N-этил-N-метилкарбамоилхлорид вместо ацетилхлорида в Примере 457А.

ПРИМЕР 506В

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 506А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 14,58 (шир.с, 1Н), 9,07 (д, 1Н), 8,82 (т, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 8,13 (м, 2Н), 7,45 (д, 2Н), 7,34 (д, 1Н), 7,15 (т, 1Н), 7,11 (д, 2Н), 6,87 (д, 1Н), 6,83-6,79 (м, 2Н), 6,54 (д, 1Н), 3,92-3,85 (м, 2Н), 3,75 (м, 1Н), 3,62 (дт, 1Н), 3,50 (м, 1Н), 3,40 (м, 2Н), 3,21 (кв., 2Н), 3,14 (м, 4Н), 3,00 (дт, 1Н), 2,82 (с, 2Н), 2,76 (с, 3Н), 2,30 (м, 2Н), 2,23 (м, 4Н), 1,99 (с, 2Н), 1,41 (т, 2Н), 1,06 (т, 3Н), 0,96 (с, 6Н).

ПРИМЕР 507

2-{[(4-{[2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 506А вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,25 (д, 1Н), 8,86 (т, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 8,35 (дд, 1Н), 8,01 (д, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,25 (м, 1Н), 7,13 (д, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,94 (д, 1Н), 6,73-6,68 (м, 2Н), 3,96-3,85 (м, 2Н), 3,87 (м, 1Н), 3,64 (дт, 1Н), 3,53 (м, 1Н), 3,48-3,41 (м, 2Н), 3,21 (кв., 2Н), 3,03 (м, 5Н), 2,92 (дд, 1Н), 2,90 (д, 1Н), 2,76 (с, 5Н), 2,25 (м, 2Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,38 (т, 2Н), 1,06 (т, 3Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 508

N-({5-хлор-6-[(транс-4-этил-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 508A

5 1-этил-4-(гидроксиметил)циклогексанол

4-(Гидроксиметил)циклогексанон (1,22 г) в тетрагидрофуране (20 мл) обрабатывали раствором 1М этилмагнийбромида в тетрагидрофуране (28,6 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 4 часов и гасили метанолом (2 мл) и водой (2 мл). Полученную смесь концентрировали, и остаток суспендировали в этилацетате. Осажденные вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюировали при помощи 0-100% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 508B

5-хлор-6-((транс-4-этил-4-гидроксициклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид
15 Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 493B, заменяя соединение Примера 493A соединением Примера 508A.

ПРИМЕР 508C

5-хлор-6-((цис-4-этил-4-гидроксициклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид
20 Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 493B, заменяя соединение Примера 493A соединением Примера 508A.

ПРИМЕР 508D

N-({5-хлор-6-[(транс-4-этил-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид
25 Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 177, заменяя соединение Примера 26C и соединение Примера 1F соединением Примера 400E и соединением Примера 508B, соответственно.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,20 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,47 (д, 2H), 7,14-7,21 (м, 4H), 6,89 (дд, 1H), 6,63 (д, 1H), 6,25 (дд, 1H), 4,34 (д, 2H), 4,11 (с, 1H), 3,24-3,33 (м, 4H), 3,02 (д, 2H), 2,46 (с, 4H), 2,28 (с, 2H), 2,09 (с, 2H), 1,77-1,96 (м, 3H), 1,61-1,76 (м, 3H), 1,48-1,60 (м, 4H), 1,21-1,47 (м, 5H), 1,04 (с, 6H), 0,91 (т, 3H).

ПРИМЕР 509

35 N-({5-хлор-6-[(цис-4-этил-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

40 Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 177, заменяя соединение Примера 26C и соединение Примера 1F соединением Примера 400E и соединением Примера 508C, соответственно.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,10 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,03-7,11 (м, 4H), 6,79 (дд, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,12-6,15 (м, 1H), 4,20 (д, 2H), 3,77 (с, 1H), 3,11-3,24 (м, 4H), 2,88 (с, 2H), 2,24-2,41 (м, 3H), 2,18 (с, 2H), 1,98 (с, 2H), 1,71 (с, 1H), 1,55 (д, 5H), 1,18-1,49 (м, 9H), 0,94 (с, 6H), 0,83 (т, 3H).

ПРИМЕР 510

5-хлор-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 510А

метил 2-(1Н-индазол-4-илокси)-5-хлор-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Смесь соединения Примера 400D (0,5 г) и 1-хлорпирролидин-2,5-диона (0,126 г) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель удаляли и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 510В

2-(1Н-индазол-4-илокси)-5-хлор-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 435С вместо соединения Примера 1D в Примере 1Е.

ПРИМЕР 510С

5-хлор-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 404А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 510В вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,22 (с, 1Н), 8,38 (д, 1Н), 8,03 (д, 1Н), 7,54 (д, 2Н), 7,19-7,26 (м, 4Н), 6,83 (с, 1Н), 6,34 (д, 1Н), 4,60 (д, 2Н), 3,88-3,93 (м, 2Н), 3,70-3,73 (м, 2Н), 3,15 (шир.с, 4Н), 2,86 (шир.с, 2Н), 2,30 (шир.с, 2Н), 2,13 (с, 2Н), 1,94-2,05 (м, 4Н), 1,55 (т, 2Н), 1,06 (с, 6Н).

ПРИМЕР 511

5-хлор-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 409D вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 510В вместо соединения Примера 26С в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,07 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 8,03 (д, 1Н), 7,75 (с, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,60-7,62 (м, 1Н), 7,38 (д, 2Н), 7,06-7,11 (м, 5Н), 6,69 (д, 1Н), 6,20 (д, 1Н), 3,67-3,77 (м, 4Н), 3,50-3,55 (м, 2Н), 2,89 (шир.с, 6Н), 2,14 (шир.с, 2Н), 1,97 (с, 2Н), 1,76-1,82 (м, 4Н), 1,39 (т, 2Н), 0,92 (с, 6Н).

ПРИМЕР 512

N-({5-хлор-6-[(цис-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 512А

Раствор 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-она (6,25 г) в диметилсульфоксиде (40 мл) добавляли по каплям к раствору йодида триметилсульфоксония (8,8 г) и трет-бутоксиды калия (4,5 г) в диметилсульфоксиде (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь затем выливали на лед-воду и экстрагировали простым этиловым эфиром (3×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄. Фильтрование и выпаривание растворителя давали неочищенный продукт.

ПРИМЕР 512В

(8-фтор-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)метанол

Раствор пиридингидрофторида (4 г) в дихлорметане (10 мл) добавляли по каплям к раствору соединения Примера 512А (1,7 г) в дихлорметане (20 мл) в полиэтиленовом сосуда при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ анализ показал завершение реакции. Смесь осторожно выливали на смесь ледяной воды и Na₂CO₃ и экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). После промывки водой и насыщенным соевым раствором органический слой сушили над Na₂SO₄. Фильтрование и выпаривание растворителя давали неочищенный продукт.

ПРИМЕР 512С

5-хлор-6-((8-фтор-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

К раствору соединения Примера 512В (500 мг) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли NaNH (65% в минеральном масле, 252 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 30 минут и затем добавляли 5,6-дихлорпиридин-3-сульфонамид (0,6 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в водный раствор NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования и выпаривания растворителя остаток загружали на картридж с силикагелем и элюировали при помощи 30% этилацетата в гексане с получением чистого продукта.

ПРИМЕР 512D

5-хлор-6-((1-фтор-4-оксоциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

К раствору соединения Примера 512С (1,6 г) и п-толуолсульфоната пиридиния (1,2 г) в ацетоне (10 мл) добавляли воду (2 мл) и смесь перемешивали в микроволновом реакторе CEM Discover при 100°C в течение 10 минут. Смесь разбавляли дихлорметаном (300 мл) и промывали водным раствором NaHCO₃, водой, насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтрование и выпаривание растворителя давали неочищенный продукт.

ПРИМЕР 512Е

5-хлор-6-((цис-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

К раствору соединения Примера 512D (1,2 г) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли по каплям раствор метилмагнийбромид (5 мл, 3,0М в простом эфире) при 0°C. В результате этого добавления реакционная смесь отверждалась. К смеси снова добавляли тетрагидрофуран (10 мл) и перемешивание продолжали в течение 1 часа. Смесь выливали в водный раствор NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Смесь фильтровали, растворитель выпаривали, и неочищенный остаток растворяли в смеси диметилсульфоксид/метанол (20 мл, 1:1) и загружали в систему ВЭЖХ (Gilson, C18 (100A) 250×121,2 мм (10 микрон), условия: от 20% ацетонитрила до 45% ацетонитрила за 40 минут) для разделения двух изомеров, из которых соединение Примера 512Е представляло собой цис-изомер.

ПРИМЕР 512F

N-({5-хлор-6-[(цис-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 512Е

вместо соединения Примера 493С в Примере 493D.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,04 (с, 1Н), 8,26 (д, 1Н), 7,87 (д, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,61 (д, 1Н), 7,36 (д, 2Н), 7,06 (м, 5Н), 6,77 (дд, 1Н), 6,49 (с, 1Н), 4,49 (д, 2Н), 4,35 (с, 1Н), 3,16 (м, 5Н), 2,88 (м, 2Н), 2,26 (м, 4Н), 1,95 (м, 4Н), 1,68 (м, 4Н), 1,43 (м, 4Н), 1,12 (с, 3Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 513

N-({5-хлор-6-[(транс-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 513А

5-хлор-6-((транс-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Это соединение также выделяли в виде продукта Примера 512Е.

ПРИМЕР 513В

N-({5-хлор-6-[(транс-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 513А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,06 (с, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 7,87 (д, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,36 (д, 2Н), 7,06 (м, 5Н), 6,78 (дд, 1Н), 6,51 (д, 1Н), 6,13 (дд, 1Н), 4,45 (д, 2Н), 4,15 (с, 1Н), 3,18 (м, 4Н), 2,86 (м, 2Н), 2,27 (м, 4Н), 1,85 (м, 6Н), 1,48 (м, 7Н), 1,15 (с, 3Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 514

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

ПРИМЕР 514А

4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

1Н-Бензо[d][1,2,3]триазол-4-ол (2,0 г) в тетрагидрофуране (30 мл) обрабатывали 60% гидридом натрия (0,622 г). Через 10 минут добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (2,454 г). Раствор перемешивали в течение 16 часов. Растворитель удаляли, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 10-50% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 514В

4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Соединение Примера 514А (1,5 г) в тетрагидрофуране (30 мл) обрабатывали 60% гидридом натрия (0,253 г). Через 10 минут добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (1,1 г). Раствор перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 5% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением желаемого

продукта.

ПРИМЕР 514C

1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-4-ол

Смесь соединения Примера 514B (1,32 г) и 1,0н тетрабутиламмонийфторида (10,4 мл) в тетрагидрофуране (15 мл) перемешивали в течение 2 часов. Растворитель удаляли, и остаток распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 10% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 514D

метил 4-фтор-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-4-илокси)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 514C вместо 1H-индазол-5-ола и метил 2,4-дифторбензоат вместо этил 2,4-дифторбензоата в Примере 20A.

ПРИМЕР 514E

метил 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-4-илокси)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 514D вместо соединения Примера 20A в Примере 20D.

ПРИМЕР 514F

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-4-илокси)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 514E вместо соединения Примера 1D в Примере 1E.

ПРИМЕР 514G

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(4-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)-3-нитрофенилсульфонил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 514F вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 409D вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 514H

2-(1H-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 514G вместо соединения Примера 498D в Примере 498E.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,58 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,34-7,38 (м, 3H), 7,04-7,10 (м, 4H), 6,80 (дд, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,41 (д, 1H), 3,70-3,80 (м, 3H), 3,52-3,58 (м, 2H), 3,17 (шир.с, 4H), 2,81 (шир.с, 6H), 2,17-2,32 (м, 6H), 1,97 (с, 2H), 1,78-1,87 (м, 4H), 1,40 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 515

2-(1H-бензотриазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-

1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид

ПРИМЕР 515A

N-(5-хлор-6-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 514F вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 404A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 515B

2-(1H-бензотриазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 515A вместо соединения Примера 498D в Примере 498E.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,21 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,36-7,38 (м, 3H), 7,06-7,10 (м, 3H), 6,79 (дд, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,48 (д, 2H), 3,77-3,81 (м, 3H), 3,59-3,64 (м, 3H), 3,23 (шир.с, 4H), 2,19 (с, 2H), 1,87-1,99 (м, 6H), 1,42 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 516

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-хлор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 498A вместо соединения Примера 428D и в Примере 428E.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,27 (д, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,40 (дд, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,86 (д, 1H), 6,69 (м, 2H), 5,73 (м, 2H), 4,15 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,96-2,87 (м, 2H), 2,81-2,76 (м, 3H), 2,58 (м, 1H), 2,32-2,23 (м, 3H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,73 (м, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 517

N-[(3-хлор-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}фенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 517A

этил 4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат

К 1-*трет*-бутил 4-этил 4-фторпиперидин-1,4-дикарбоксилату (1,0 г) добавляли HCl (4,0M в диоксане, 4,5 мл). Через 1 час реакционную смесь концентрировали и сушили в условиях высокого вакуума. Полученное твердое вещество растворяли в дихлорметане (5 мл) и обрабатывали триацетоксиборогидридом натрия (1,2 г) и оксетан-3-оном (0,26 г) и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×25 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 80 г) с градиентным элюированием 0,5% до 3,75% метанола/дихлорметан в течение 40 минут (скорость потока=30 мл/мин) давала указанное в заголовке соединение.

ПРИМЕР 517B

(4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метанол

К раствору соединения Примера 517A (0,59 г) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли

литийалюминийгидрид (1,8 мл) при 0°C. Реакционную смесь удаляли из ледяной бани и давали нагреться до комнатной температуры. Реакцию гасили путем добавления по каплям 0,6 мл воды с последующим добавлением 0,2 мл 2н водного раствора NaOH. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю, промывали этилацетатом (50 мл) и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 40 г) с градиентным элюированием 0,75% до 7,5% метанола/дихлорметан в течение 30 минут (скорость потока=40 мл/мин) давала указанное в заголовке соединение.

ПРИМЕР 517C

3-хлор-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)-4-фторбензолсульфонамид

К раствору бис(2,4-диметоксибензил)амин (12 г) и 3-хлор-4-фторбензол-1-сульфонилхлорида (8,66 г) в дихлорметане (120 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (13,5 мл) и каталитическое количество 4-диметиламинопиридина. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (600 мл) и промывали 5% водным раствором HCl, водой и насыщенным соевым раствором. После сушки над Na₂SO₄ смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который загружали на колонку с силикагелем 400 г и элюировали 30% раствором этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 517D

3-хлор-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)-4-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

К раствору соединения Примера 517B (0,100 г) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли гидрид натрия (0,042 г). После перемешивания в течение 15 минут добавляли соединение Примера 517C (0,270 г) одной порцией и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем нагревали до 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, гасили водой (20 мл) и экстрагировали в дихлорметане (2×30 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученное масло загружали на силикагель (Reveleris 40 г) и элюировали с использованием градиента 0,5% до 5% метанола/дихлорметан в течение 30 минут (скорость потока=40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 517E

3-хлор-4-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

К раствору соединения Примера 517D (0,258 г) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем гасили путем добавления насыщенного раствора NaHCO₃ (20 мл).

Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл), дихлорметановый слой концентрировали, добавляли этилацетат (20 мл) и полученное твердое вещество фильтровали. Органический слой разбавляли до 50 мл, промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученное масло обрабатывали дихлорметаном и концентрировали, и твердое вещество растирали в порошок с этилацетатом и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 517F

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 498C вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 517E вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 517G

N-[(3-хлор-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}фенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 517F вместо соединения Примера 497В в Примере 497С.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,14 (д, 1Н), 11,61-11,29 (м, 1Н), 7,84 (д, 1Н), 7,67 (д, 1Н), 7,61-7,56 (м, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,38-7,31 (м, 2Н), 7,21-7,09 (м, 3Н), 7,08-7,01 (м, 2Н), 6,87-6,72 (м, 1Н), 6,52 (д, 1Н), 6,23 (дд, 1Н), 4,55 (т, 2Н), 4,45 (т, 2Н), 4,24 (д, 2Н), 3,55-3,41 (м, 1Н), 3,16 (с, 4Н), 2,80 (с, 2Н), 2,69-2,54 (м, 2Н), 2,38-1,67 (м, 14Н), 1,40 (с, 2Н), 0,93 (с, 6Н).

ПРИМЕР 518

N-({5-хлор-6-[(цис-1-фтор-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 518А

5-хлор-6-((цис-1-фтор-4-гидроксициклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

К раствору соединения Примера 512D (336 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли NaBH₄ (75 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут.

Смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали 2н водным раствором NaOH, водой и насыщенным соевым раствором. После сушки над Na₂SO₄ смесь фильтровали, и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта.

ПРИМЕР 518В

N-({5-хлор-6-[(цис-1-фтор-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 518А вместо соединения Примера 493С в Примере 493D.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,94 (с, 1Н), 8,17 (д, 1Н), 7,82 (д, 1Н), 7,71 (с, 1Н), 7,66 (д, 1Н), 7,35 (д, 2Н), 7,04 (м, 5Н), 6,71 (дд, 1Н), 6,40 (д, 1Н), 6,09 (м, 1Н), 4,61 (д, 1Н), 4,38 (д, 2Н), 3,47 (м, 1Н), 3,17 (д, 1Н), 3,06 (м, 4Н), 2,74 (м, 2Н), 2,24 (м, 5Н), 1,99 (м, 5Н), 1,56 (м, 7Н), 0,92 (м, 6Н).

ПРИМЕР 519

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 519А

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(4-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)-3-нитрофенилсульфонил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 514F вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 306D вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 519В

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 519А

вместо соединения Примера 498D в Примере 498E.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,04 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,35-7,38 (м, 3H), 7,18-7,19 (м, 1H), 7,05-7,09 (м, 3H), 6,78 (дд, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,34 (д, 2H), 3,78-3,82 (м, 2H), 3,59-3,64 (м, 2H), 3,23 (шир.с, 4H), 2,83 (шир.с, 2H), 2,18-2,30 (м, 6H), 1,82-1,98 (м, 6H), 1,41 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 520

N-[(5-хлор-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-гидрокси-5-метилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси} пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 520A

(1R,4S)-метил спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'-[1,3]диоксолан]-5-карбоксилат

Смесь 1,4-диоксаспиро[4,4]нон-6-ена (5 г), метилакрилата (10,24 г) и гидрохинона (0,13 г) нагревали в автоклаве при 100°C в ацетонитриле (12 мл) в течение трех дней. После охлаждения растворитель удаляли, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента 4:1 смесь гексан/этилацетат, с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси двух 5-изомеров.

ПРИМЕР 520B

(1R,4S)-спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'-[1,3]диоксолан]-5-илметанол

Соединение Примера 520A (1,0 г) в тетрагидрофуране охлаждали до 0°C. К этому раствору добавляли 1,0н раствор литийалюминийгидрида (2,8 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Добавляли воду (0,4 мл) с последующим добавлением 2н водного раствора NaOH (0,2 мл). Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Добавляли толуол и смесь затем подвергали перегонке для удаления следовых количеств воды. Указанное в заголовке соединение использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 520C

5-хлор-6-(((1S,2R,4R)-5-оксобицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 520B вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола и соединение Примера 387A вместо соединения Примера 329A в Примере 329B. Два изомера выделяли при помощи обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Желаемые фракции собирали, и растворители удаляли при пониженном давлении при 60°C. В процессе этого образовывалась партия твердого вещества. Смесь затем распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением желаемого кетона.

ПРИМЕР 520D

5-хлор-6-(((1S,2R,4R,5R)-5-гидрокси-5-метилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Соединение Примера 520C (0,44 г) в тетрагидрофуране (15 мл) обрабатывали 3,0M метилмагнийбромидом (5,3 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь затем распределяли между этилацетатом и 0,05н водным раствором HCl (20 мл). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата три раза. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и

концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 10-50% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 520Е

5 N-[(5-хлор-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-гидрокси-5-метилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил]метокси} пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 520D вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,10 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,04-7,11 (м, 4H), 6,80 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,41-4,46 (м, 2H), 4,35 (с, 1H), 3,20 (шир.с, 4H), 2,93 (шир.с, 2H), 2,31-2,37 (м, 4H), 2,17-2,02 (м, 4H), 1,98-1,99 (м, 2H), 1,89 (д, 1H), 1,68-1,71 (м, 1H), 1,56 (д, 1H), 1,31-1,48 (м, 15 7H), 1,20 (с, 6H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 521

20 N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 521А

этил 5,5-дифтор-2-оксоциклогексанкарбоксилат

К раствору диэтил 4,4-дифторгептандиоата (4,3 г) в толуоле (50 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (2,87 г) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили 1н водным раствором HCl (100 мл) и экстрагировали простым диэтиловым эфиром (150 мл). Эфирный слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 40 г) с градиентным элюированием 1% до 5% этилацетата/гексан давала указанное в заголовке соединение.

ПРИМЕР 521В

30 этил 5,5-дифтор-2-(трифторметилсульфонилокси)циклогекс-1-енкарбоксилат

К раствору соединения Примера 521А (2,37 г) в дихлорметане (40 мл) при 0°C добавляли N,N-диизопропилэтиламин (5,02 мл) с последующим добавлением трифторметансульфонового ангидрида (2,33 мл) и реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры. После перемешивания в течение ночи реакцию гасили при помощи 10 мл воды, затем при помощи 1н водного раствора HCl (100 мл). Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×75 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл) и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 40 г) с градиентным элюированием 1% до 25% этилацетата/гексан давала указанное в заголовке соединение.

ПРИМЕР 521С

40 этил 2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енкарбоксилат

Раствор соединения Примера 521В (3,47 г), 4-хлорфенилбороновую кислоту (1,925 г) и фторид цезия (3,43 г) в 30 мл диметоксиэтана и 15 мл этанола дегазировали азотом в течение 5 минут. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,237 г) и реакционную смесь нагревали до 70°C. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром (200 мл) и промывали 1н водным раствором HCl (100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 40 г) с градиентным элюированием 1% до 8%

этилацетата/гексан в течение 40 минут давала указанное в заголовке соединение.

ПРИМЕР 521D

(2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енил)метанол

К раствору соединения Примера 521C (1,84 г) в простом диэтиловом эфире (25 мл) при 0°C добавляли литийалюминийгидрид (1,0М, 4,28 мл). Реакцию гасили путем добавления по каплям воды, затем добавляли 1н водный раствор HCl (50 мл) и реакционную смесь разбавляли простым диэтиловым эфиром (100 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 521E

2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енкарбальдегид

К раствору соединения Примера 521D (1,38 г) в дихлорметане (25 мл) добавляли перйодинан Dess-Martin (2,489 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакцию гасили 1н водным раствором NaOH (75 мл) и продукт экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (75 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveris 80 г) с градиентным элюированием 1% до 10% этилацетата/гексан в течение 40 минут давала указанное в заголовке соединение.

ПРИМЕР 521F

метил 2-(1Н-индазол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

К раствору соединения Примера 521E (1,05 г) в дихлорметане (10 мл) добавляли соединение Примера 400C (1,31 г) с последующим добавлением триацетоксигидробората натрия (1,18 г) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 80 г) с градиентным элюированием 0,5% до 5% метанола/дихлорметан в течение 40 минут давала указанное в заголовке соединение.

ПРИМЕР 521G

метил 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тримил-1Н-индазол-4-илокси)бензоат

К раствору соединения Примера 521F (1,81 г) и триэтиламина (0,85 мл) в дихлорметане (10 мл) добавляли тримил-хлорид (1,06 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение 16 часов реакционную смесь загружали на силикагель (Reveleris 80 г) и элюировали с использованием градиента 0,1% до 1,5% метанола/дихлорметан в течение 40 минут (скорость потока=40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 521H

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тримил-1Н-индазол-4-илокси)бензойная кислота

К раствору соединения Примера 521G (2,51 г) в тетрагидрофуране (30 мл) и метаноле (10 мл) добавляли гидроксид лития (1,0М, 10 мл) и раствор нагревали до 60°C. Через 4 часа реакционную смесь охлаждали, разбавляли дихлорметаном (150 мл) и гасили 1н водным раствором HCl (10 мл) и водой (30 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали

и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 120 г) с градиентным элюированием 0,25% до 2,5% метанола/дихлорметан в течение 40 минут давала указанное в заголовке соединение.

ПРИМЕР 521I

5 N-(5-хлор-6-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тримил-1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 521Н вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 404А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 521J

2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-(5-хлор-6-((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид

15 К раствору соединения Примера 521I (0,24 г) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). После перемешивания в течение 1 часа реакционную смесь концентрировали, растворяли в дихлорметане (5 мл) и гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (5 мл). Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и насыщенным раствором NaHCO_3 (15 мл) и продукт экстрагировали дихлорметаном (2×25 мл).

20 Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток загружали на силикагель (Reveleris 40 г) и элюировали с использованием градиента 0,5% до 3% метанола/дихлорметан в течение 30 минут (скорость потока=40 мл/мин). Продукт собирали, концентрировали, растворяли в ацетонитриле и концентрировали, и сушили в вакуумной печи при 75°C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 13,12 (с, 1H), 12,24-11,44 (м, 1H), 8,31 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,13 (д, 4H), 6,81 (дд, 1H), 6,56 (д, 1H), 6,16 (дд, 1H), 4,52 (д, 2H), 3,79 (дт, 2H), 3,70-3,51 (м, 2H), 3,20 (с, 4H), 2,76 (дд, 4H), 2,49 (м, 8H), 2,02-1,71 (м, 4H).

ПРИМЕР 522

35 N-[(5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 522А

5-хлор-6-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

40 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 387А вместо соединения Примера 329А и соединение Примера 517В вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола в Примере 329В.

ПРИМЕР 522В

N-(5-хлор-6-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тримил-1Н-индазол-4-илокси)бензамид

45 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 521Н вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 522А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 522С

2-(1H-индазол-4-илокси)-N-(5-хлор-6-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 522В вместо соединения Примера 521I в Примере 521J.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,10 (с, 1H), 11,54 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,13 (д, 4H), 6,80 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,15 (дд, 1H), 4,53 (д, 6H), 3,60 (с, 1H), 3,18 (с, 4H), 2,74 (дд, 8H), 2,41-1,70 (м, 12H).

ПРИМЕР 523

2-(1H-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 523А

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 514F вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

ПРИМЕР 523В

2-(1H-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 523А вместо соединения Примера 498D в Примере 498Е.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,51 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,57-7,59 (м, 2H), 7,33-7,38 (м, 3H), 7,04-7,10 (м, 3H), 6,90 (д, 1H), 6,79 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,39 (д, 1H), 3,87 (дд, 2H), 3,143 (шир.с, 4H), 2,78 (шир.с, 2H), 2,17-2,23 (м, 6H), 1,88-1,97 (м, 3H), 1,63-1,66 (м, 2H), 1,40 (т, 2H), 1,23-1,32 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 524

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид

ПРИМЕР 524А

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонил)-2-(1-триметил-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 521Н вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

ПРИМЕР 524В

2-(1H-индазол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламино)фенилсульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 524А вместо соединения Примера 521I в Примере 521J.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,10 (д, 1H), 11,63 (с, 1H), 8,57 (т, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,52 (д, 2H), 7,39 (д, 2H), 7,11 (дд, 4H), 7,00 (д, 1H), 6,80 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,20 (дд, 1H), 3,86 (дд, 2H), 3,29 (д, 4H), 3,16 (с, 4H), 2,83-2,60 (м, 4H), 2,49 (с,

2H), 2,34-2,01 (м, 6H), 1,89 (дд, 1H), 1,63 (д, 2H), 1,27 (кв.д, 2H).

ПРИМЕР 525

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[
(4-{[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-
2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 525A

трет-бутил (4-гидрокси-4-метилциклогексил)метилкарбамат

К интенсивно перемешиваемому раствору трет-бутил (4-оксоциклогексил)
метилкарбамата (1,7 г) в тетрагидрофуране (40 мл) при -78°C по каплям добавляли
1,6М метиллитий (14,02 мл) в простом эфире. После завершения добавления смесь
перемешивали при -78°C в течение 1,2 часов и выливали в охлажденный водный раствор
NH₄Cl. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл), и органический
слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в
дихлорметане и загружали на систему очистки Analogix и элюировали при помощи 0-
50% этилацетата в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 525B

4-(аминометил)-1-метилциклогексанол

Соединение Примера 525A (1,3 г) в дихлорметане (5 мл) при 0°C обрабатывали
трифторуксусной кислотой (2,1 мл) и несколькими каплями воды в течение 1 часа.
Реакционную смесь концентрировали, и остаток непосредственно использовали на
следующей стадии.

ПРИМЕР 525C

4-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Соединение Примера 525B (732 мг) и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (1,1 г) в
тетрагидрофуране (15 мл) обрабатывали триэтиламино в течение ночи. Реакционную
смесь концентрировали, и остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией,
используя в качестве элюента 30%-50% ацетонитрила в содержащей 0,1%
трифторуксусной кислоты воде, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 525D

4-((цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Соединение Примера 525B (732 мг) и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (1,1 г) в
тетрагидрофуране (15 мл) обрабатывали триэтиламино в течение ночи. Реакционную
смесь концентрировали, и остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией,
используя в качестве элюента 30%-50% ацетонитрила в содержащей 0,1%
трифторуксусной кислоты воде, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 525E

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[
(4-{[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-
2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 177, заменяя
соединение Примера 26C и соединение Примера 1F соединением Примера 400E и
соединением Примера 525C, соответственно.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,10 (с, 1H), 11,54 (с, 1H), 8,53 (т, 1H),
8,37 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,48-7,58 (м, 2H), 7,32-7,39 (м, 2H), 7,02-7,11 (м, 4H), 6,95 (д, 1H),
6,80 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,17 (дд, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,26-3,31 (м, 2H), 3,17 (с, 4H), 2,80 (с,
2H), 2,21 (д, 6H), 1,97 (с, 2H), 1,60-1,75 (м, 3H), 1,56 (д, 2H), 1,30-1,43 (м, 4H), 1,08-1,19 (м,
5H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 526

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[4-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенилсульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 177, заменяя соединение Примера 26С и соединение Примера 1F соединением Примера 400Е и соединением Примера 525D, соответственно.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,11 (д, 1H), 11,55 (с, 1H), 8,56 (т, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,50-7,55 (м, 2H), 7,33-7,38 (м, 2H), 7,04-7,13 (м, 4H), 6,95 (д, 1H), 6,80 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,17 (д, 1H), 3,97 (с, 1H), 3,26 (т, 2H), 3,16 (с, 4H), 2,79 (с, 2H), 2,20 (д, 6H), 1,97 (с, 2H), 1,46-1,61 (м, 5H), 1,35-1,45 (м, 4H), 1,19-1,30 (м, 2H), 1,09 (с, 3H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 527

2-(1H-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-{[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенилсульфонил}бензамид

ПРИМЕР 527А

(S)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(4-((4-циклопропилморфолин-2-ил)метиламино)-3-нитрофенилсульфонил)-2-(1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 514F вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 529А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 527В

2-(1H-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-{[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенилсульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 527А вместо соединения Примера 498D в Примере 498Е.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,55-7,60 (м, 2H), 7,34-7,38 (м, 3H), 7,04-7,10 (м, 3H), 6,92 (д, 1H), 6,80 (дд, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,38 (д, 1H), 3,84 (д, 1H), 3,55 (м, 1H), 3,41-3,54 (м, 6H), 3,17 (м, 4H), 2,74-2,94 (м, 6H), 2,15-2,36 (м, 10H), 1,97 (с, 2H), 1,69 (т, 2H), 1,40 (т, 2H), 0,94 (с, 6H), 0,35-0,44 (м, 4H).

ПРИМЕР 528

N-[(5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 528А

N-(5-хлор-6-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-триметил-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 522А вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 498С вместо соединения Примера 1Е в Примере 1G.

ПРИМЕР 528В

N-[(5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-

1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 528А вместо соединения Примера 542Е в Примере 542F.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,08 (с, 1Н), 8,26 (д, 1Н), 7,88 (д, 1Н), 7,79 (м, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,37 (д, 2Н), 7,07 (м, 4Н), 6,79 (дд, 1Н), 6,53 (д, 1Н), 6,13 (д, 1Н), 4,57 (т, 2Н), 4,52 (с, 1Н), 4,47 (м, 3Н), 3,55 (м, 2Н), 3,18 (м, 4Н), 2,94 (м, 2Н), 2,67 (м, 2Н), 2,38 (м, 3Н), 2,18 (м, 4Н), 1,97 (м, 5Н), 1,80 (м, 1Н), 1,41 (т, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 529

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 529А

(S)-4-((4-циклопропилморфолин-2-ил)метиламино)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 438В вместо соединения Примера 415В в Примере 432А.

ПРИМЕР 529В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 529А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 14,58 (шир.с, 1Н), 9,05 (д, 1Н), 8,87 (т, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 8,16 (дд, 1Н), 8,08 (д, 1Н), 7,45 (д, 2Н), 7,34 (д, 1Н), 7,15 (т, 1Н), 7,10 (д, 2Н), 6,90-6,80 (м, 3Н), 6,52 (д, 1Н), 3,90-3,81 (м, 2Н), 3,57 (дт, 1Н), 3,50-3,42 (м, 2Н), 3,15 (м, 4Н), 2,93 (м, 1Н), 2,82 (с, 2Н), 2,71 (м, 1Н), 2,31 (дт, 1Н), 2,30 (м, 2Н), 2,22 (м, 4Н), 2,21 (м, 1Н), 1,99 (с, 2Н), 1,58 (м, 1Н), 1,41 (т, 2Н), 0,96 (с, 6Н), 0,40 (м, 4Н).

ПРИМЕР 530

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 529А вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

¹Н ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,25 (д, 1Н), 8,90 (т, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,37 (дд, 1Н), 7,99 (д, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,24 (д, 1Н), 7,17 (д, 1Н), 7,07 (д, 2Н), 6,97 (д, 1Н), 6,73-6,68 (м, 2Н), 3,92-3,85 (м, 2Н), 3,59 (дт, 1Н), 3,50-3,40 (м, 2Н), 3,02 (м, 4Н), 2,95 (д, 1Н), 2,76 (с, 2Н), 2,69 (д, 1Н), 2,36 (дт, 1Н), 2,20-2,20 (м, 3Н), 2,14 (м, 4Н), 1,97 (с, 2Н), 1,59 (м, 1Н), 1,38 (т, 2Н), 0,93 (с, 6Н), 0,41 (м, 4Н).

ПРИМЕР 531

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 531А

этил 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат

К раствору этил 4-оксоциклогексанкарбоксилата (31,8 г) в толуоле (100 мл) добавляли этиленгликоль (36,5 мл) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,426 г).

Двухфазную смесь перемешивали быстро при температуре окружающей среды в течение

72 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (900 мл) и экстрагировали простым эфиром (900 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором и затем сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования указанное в заголовке соединения получали путем концентрирования фильтрата в условиях высокого вакуума.

ПРИМЕР 531B

1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-илметанол

К суспензии литийалюминийгидрида (8,19 г) в тетрагидрофуране (400 мл) добавляли медленно по каплям раствор соединения Примера 531A (37,8 г) в тетрагидрофуране (75 мл). Смесь затем нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и гасили очень медленно водой (8 мл). Затем добавляли последовательно 4н водный раствор гидроксида натрия (8 мл), простой эфир (200 мл), воду (24 мл), простой эфир (500 мл) и безводный сульфат натрия (250 г). Полученную смесь быстро перемешивали в течение 2 часов и затем фильтровали. Указанное в заголовке соединения выделяли путем концентрирования фильтрата.

ПРИМЕР 531C

8-(бензилоксиметил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан

К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в масле) (8,86 г) в тетрагидрофуране (170 мл) добавляли раствор соединения Примера 531B (30,52 г) в тетрагидрофуране (100 мл). Эту смесь перемешивали в течение 30 минут и добавляли бензилбромид (24 мл). После перемешивания в течение 72 часов реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (400 мл) и разбавляли простым эфиром (500 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали простым эфиром (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагеле, используя в качестве элюента ступенчатый градиент 0, 10, 15, 75% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 531D

4-(бензилоксиметил)циклогексанон

К раствору соединения Примера 531C (43,02 г) в диоксане (500 мл) добавляли воду (125 мл) и 2М хлористоводородной кислоты (90 мл). Смесь нагревали при 85°C в течение 18 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным соевым раствором (1500 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (300 мл) и простым эфиром (1000 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагеле, используя ступенчатый градиент 5, 15, 25, 50% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 531E

транс-4-(бензилоксиметил)-1-метилциклогексанол

К 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенолу (83,4 г) в толуоле (1100 мл) добавляли 2,0М (в гексане) $(\text{CH}_3)_3\text{Al}$ (95 мл), соблюдая осторожность для контроля выделения метана и небольшой экзотермы. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере N_2 в течение 75 минут и затем охлаждали до -77°C. Добавляли по каплям раствор соединения Примера 531D (14 г) в толуоле (15 мл), поддерживая температуру ниже -74°C. Затем добавляли по каплям метиллитий (1,6М в простом диэтиловом эфире) (120 мл), поддерживая температуру ниже -65°C. Полученную смесь

перемешивали при -77°C в атмосфере N_2 в течение 2 часов. Реакционную смесь затем выливали в 1н водный раствор HCl (1600 мл), промывая колбу толуолом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, и объединенные водные слои экстрагировали простым диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Концентрат хроматографировали на 650 г сфероидального силикагеля с использованием 2,5 л смеси 80/20 гексан/этилацетат, затем 3,0 л смеси 75/25 гексан/этилацетат, и в завершение 4,0 л смеси 70/30 гексан/этилацетат в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 531F

транс-4-(гидроксиметил)-1-метилциклогексанол

Соединение Примера 531E (12,6 г) и этанол (120 мл) добавляли к мокрому 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (1,26 г) в 500-мл SS сосуда высокого давления. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды под давлением газообразного водорода 30 ф/дюйм² (2,109 кг/см²). Поглощение водорода прекращалось через 5 минут. Смесь фильтровали через нейлоновую мембрану, промывая этанолом. Фильтрат концентрировали и затем подвергали азеотропной перегонке с толуолом (100 мл) для удаления какого-либо остаточного количества этанола. Концентрат сушили в условиях высокого вакуума в течение 40 минут с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 531G

5-хлор-6-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 387A вместо 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида и соединение Примера 531F вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола в Примере 279A.

ПРИМЕР 531H

N-(5-хлор-6-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тритил-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 521H вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 531G вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 531I

2-(1H-индазол-4-илокси)-N-(5-хлор-6-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 531H вместо соединения Примера 521I в Примере 521J.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 13,13 (с, 1H), 12,05-11,55 (м, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,92-7,78 (м, 2H), 7,56 (д, 1H), 7,47-7,33 (м, 2H), 7,19-6,98 (м, 4H), 6,82 (дд, 1H), 6,56 (д, 1H), 6,16 (дд, 1H), 4,25 (д, 3H), 3,20 (с, 4H), 2,72 (с, 4H), 2,48-2,40 (м, 2H), 2,41-2,03 (м, 6H), 1,76 (с, 3H), 1,54 (с, 2H), 1,38 (м, 2H), 1,21 (м, 2H), 1,11 (с, 3H).

ПРИМЕР 532

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 532A

4-((цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Соединение Примера 493A (732 мг) и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид (1,2 г) в

тетрагидрофуране (40 мл) обрабатывали 60% гидридом натрия (1,6 г) в течение 3 дней. Реакцию гасили водой. Полученную смесь нейтрализовали при помощи разбавленного водного раствора HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой

хроматографией, используя в качестве элюента 30-50% ацетонитрила в содержащей 0,1% трифторуксусной кислоты воде, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 532B

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(4-(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)-3-нитрофенилсульфонил)-2-(1-триметил-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 532A вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 498C вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

ПРИМЕР 532C

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 532B вместо соединения Примера 542E в Примере 542F.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,09 (с, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,28 (д, 1H), 7,11 (м, 2H), 7,06 (д, 2H), 6,80 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,17 (дд, 1H), 4,02 (д, 2H), 3,96 (с, 1H), 3,18 (м, 4H), 2,86 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 1,98 (м, 3H), 1,69 (м, 2H), 1,55 (м, 4H), 1,41 (м, 5H), 1,29 (м, 3H), 1,11 (с, 3H), 0,94 (м, 6H).

ПРИМЕР 533

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 533A

4-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)-3-нитробензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 531F вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола и 4-фтор-3-нитробензолсульфонамид вместо соединения Примера 329A в Примере 329B.

ПРИМЕР 533B

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(4-(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)-3-нитрофенилсульфонил)-2-(1-триметил-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 533A вместо соединения Примера 1F и соединение Примера 498C вместо соединения Примера 1E в Примере 1G.

ПРИМЕР 533C

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 533B вместо соединения Примера 542E в Примере 542F.

¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,11 (с, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,57 (дд, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,28 (м, 1H), 7,11 (м, 2H), 7,06 (д, 2H), 6,80 (дд, 1H), 6,52 (д, 1H),

6,18 (д, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,06 (д, 2H), 3,16 (м, 4H), 2,81 (м, 2H), 2,20 (м, 4H), 1,98 (м, 2H), 1,74 (м, 3H), 1,57 (м, 2H), 1,40 (м, 4H), 1,24 (м, 3H), 1,11 (с, 3H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 534

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[
5 (3-циано-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}фенил)сульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 534А

3-циано-4-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)бензолсульфонамид

К раствору соединения Примера 517В (0,185 г) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли
10 гидрид натрия (0,090 г). Через 30 минут добавляли 3-циано-4-фторбензолсульфонамид (0,178 г) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили 1н водным раствором HCl (4 мл), разбавляли дихлорметаном (30 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (25 мл). Органический
15 слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученное твердое вещество растирали в порошок с дихлорметаном и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 534В

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-
20 циано-4-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)фенилсульфонил)-2-(1-тритил-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 521H вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 534А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 534С

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[
25 (3-циано-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}фенил)сульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 534В вместо соединения Примера 521I в Примере 521J.

30 ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,11 (с, 1H), 11,64-11,28 (м, 1H), 7,95-7,75 (м, 3H), 7,56 (д, 1H), 7,44-7,26 (м, 2H), 7,22 (д, 1H), 7,09 (ддд, 4H), 6,81 (с, 1H), 6,52 (д, 1H), 6,18 (дд, 1H), 4,51 (дт, 4H), 4,33 (д, 2H), 3,50 (с, 1H), 3,18 (с, 8H), 2,49-1,68 (м, 14H), 1,42 (д, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 535

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-(2-оксаспиро[3,5]нон-7-илметокси)фенил]сульфонил} бензамид

ПРИМЕР 535А

40 диэтил 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8,8-дикарбоксилат

В 500-мл круглодонную колбу загружали диизопропиламин (16 мл) и тетрагидрофуран (311 мл). Раствор охлаждали до -78°C в атмосфере N₂ и добавляли n-BuLi (2,5М в гексане, 44,8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -78°C и добавляли этил 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (20 г) в виде
45 раствора в тетрагидрофуране (~10 мл). Раствор перемешивали при -78°C в течение 1 часа и добавляли этилхлорформиат (9 мл) в чистом виде. После перемешивания при -78°C в течение 10 минут реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и разбавляли

простым диэтиловым эфиром. Слои разделяли, водный слой экстрагировали простым диэтиловым эфиром, и объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали на роторном испарителе. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с нормальной фазой (Analogix, 0-65% гексана/этилацетат).

ПРИМЕР 535B

1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8,8-диилдиметанол

В 1-л круглодонную колбу добавляли соединение Примера 535A (26,6 г) и тетрагидрофуран (310 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли литийалюминийгидрид (2М в тетрагидрофуране, 62 мл) через шприц. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали до 0°C , медленно гасили при помощи 4,7 мл воды, 4,7 мл 10% водного раствора NaOH и 14 мл воды и оставляли для перемешивания до образования солей, и затем смесь фильтровали через воронку Бюхнера с силикагелем 90 мм Supelco. Фильтрат концентрировали на роторном испарителе, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с нормальной фазой (Analogix, 0-80% гексана/этилацетат).

ПРИМЕР 535C

2,8,11-триоксадиспиро[3.2.4.2]тридекан

В 1-л круглодонную колбу добавляли соединение Примера 535B (13 г) в тетрагидрофуране (321 мл). Раствор охлаждали до -78°C в атмосфере N_2 и добавляли по каплям н-бутиллитий (25,7 мл) через шприц. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и добавляли раствор толуол-2-сульфонилхлорида (12,25 г) в тетрагидрофуране через капельную воронку. Реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение ночи, постепенно нагревая до комнатной температуры. Реакционную смесь снова охлаждали до -78°C и добавляли н-бутиллитий (25,7 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и разбавляли простым диэтиловым эфиром. Слои разделяли, водный слой экстрагировали простым диэтиловым эфиром, и объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали на роторном испарителе. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с нормальной фазой (Analogix, 0-20% ацетона/гексан).

ПРИМЕР 535D

2-оксаспиро[3,5]нонан-7-он

В 500-мл круглодонную колбу добавляли соединение Примера 535C (11 г) в 80% уксусной кислоте (200 мл). Реакционную смесь нагревали до 65°C и перемешивали около 4 часов. Основное количество уксусной кислоты и воды удаляли на роторном испарителе, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с нормальной фазой (Analogix, 0-65% гексана/этилацетат).

ПРИМЕР 535E

7-метилден-2-оксаспиро[3,5]нонан

В 250-мл круглодонную колбу добавляли йодид метилтрифенилфосфония (4,33 г) в тетрагидрофуране (35,7 мл). Суспензию охлаждали до -15°C . Добавляли по каплям н-бутиллитий (2,5М в гексане, 4,28 мл). Смесь перемешивали при -15°C в течение 40 минут и добавляли соединение Примера 535D (1 г) в виде раствора в тетрагидрофуране (~5 мл). Смесь перемешивали при -15°C около 15 минут и нагревали до комнатной температуры. Через 1,5 часа реакция завершалась, и смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и разбавляли простым диэтиловым эфиром. Слои разделяли, и водный

слой экстрагировали (2х) простым диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали на роторном испарителе. Остаток очищали хроматографией с нормальной фазой (Analogix, 0-50% гексан/этилацетат).

ПРИМЕР 535F

2-оксаспиро[3,5]нонан-7-илметанол

В 25-мл круглодонную колбу добавляли соединение Примера 535E (568 мг) и тетрагидрофуран (4,11 мл). Добавляли 9-борабицикло[3.3.1]нонан (0,5М в тетрагидрофуране, 24,7 мл) и реакционную смесь оставляли для перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли этанол (11 мл) с последующим добавлением водного раствора NaOH (5М, 4,11 мл) и затем добавляли 30% пероксид водорода (2,1 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 часов. Основное количество этанола и тетрагидрофурана удаляли на роторном испарителе, и остаток разбавляли водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3х), и объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали на роторном испарителе. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с нормальной фазой (Analogix, 0-70% гексана/этилацетат).

ПРИМЕР 535G

4-(2-оксаспиро[3,5]нонан-7-илметокси)-3-нитробензолсульфонамид

Соединение Примера 535G получали, используя соединение Примера 535F вместо (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанола в Примере 279А.

ПРИМЕР 535H

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-(2-оксаспиро[3,5]нон-7-илметокси)фенил]сульфонил}бензамид

В 4-мл сосуд добавляли соединение Примера 498С (171 мг) и соединение Примера 535G (75 мг) в дихлорметане (1052 мкл) с получением бесцветного раствора. Добавляли гидрохлорид 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида (64,5 мг) и 4-диметиламинопиридин (77 мг) и раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь загружали непосредственно на силикагель и хроматографировали при помощи колоночной флэш-хроматографией с нормальной фазой (Analogix, 0-100% гексана/этилацетат). Фракции объединяли, концентрировали, обрабатывали раствором 50% трифторуксусной кислоты в дихлорметане (2 мл) и перемешивали в течение 2 часов. Летучие вещества удаляли при помощи потока азота, осуществляли поглощение остатка в дихлорметан, вещество загружали непосредственно на силикагель и очищали колоночной флэш-хроматографией (Analogix, 0,4-4% дихлорметана/метанол).

^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 13,10 (с, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,76-7,84 (м, 2Н), 7,55 (д, 1Н), 7,36 (д, 2Н), 7,27 (д, 1Н), 7,02-7,15 (м, 4Н), 6,79 (дд, 1Н), 6,52 (д, 1Н), 6,18 (дд, 1Н), 4,30 (с, 2Н), 4,21 (с, 2Н), 4,00 (д, 2Н), 3,11-3,26 (м, 4Н), 2,85 (с, 3Н), 2,70-2,75 (м, 1Н), 2,22-2,46 (м, 3Н), 2,13-2,22 (м, 3Н), 2,07 (д, 2Н), 1,98 (с, 2Н), 1,66-1,77 (м, 3Н), 1,36-1,50 (м, 4Н), 0,98-1,16 (м, 2Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 536

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 536А

метил 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат

В 50-мл сосуд высокого давления добавляли метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат (0,26 г), уксусную кислоту (10 мл) и мокрый 5% палладий на углеороде (0,052 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 30 ф/дюйм² (2,109 кг/см²) и 50°C. Твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате. Смесь затем промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 536B

(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)метанол

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 536A вместо соединения Примера 339A в Примере 339B.

ПРИМЕР 536C

5-хлор-6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 536B вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола и соединение Примера 387A вместо соединения Примера 329A в Примере 329B.

ПРИМЕР 536D

N-(5-хлор-6-((5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 435D вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 536C вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 536E

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 536D вместо соединения Примера 435E в Примере 435F.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 12,97 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,03-7,07 (м, 4H), 6,72 (дд, 1H), 6,40 (д, 1H), 6,09 (дд, 1H), 4,35-4,48 (м, 2H), 4,24-4,28 (м, 1H), 3,84-3,90 (м, 1H), 3,06 (шир.с, 4H), 2,83-2,92 (м, 2H), 2,76 (с, 2H), 2,09-2,23 (м, 8H), 1,97 (с, 2H), 1,76 (м, 1H), 1,40 (т, 2H), 0,93 (с, 6H).

ПРИМЕР 537

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 493B вместо соединения Примера 428D в Примере 428E.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,17 (д, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,57-8,58 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,24 (т, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,70 (м, 2H), 5,94 (м, 3H), 4,30 (д, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,13 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,94-1,87

(м, 5H), 1,76 (м, 2H), 1,43-1,28 (м, 7H), 0,94 (м, 6H).

ПРИМЕР 538

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[
(5-циано-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]
-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 538A

5-бром-6-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 517B вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола в Примере 329B.

ПРИМЕР 538B

5-циано-6-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 538A вместо соединения Примера 329B в Примере 333A.

ПРИМЕР 538C

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(5-
циано-6-((4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-2-
(1-тримил-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 498C вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 538B вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 538D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[
(5-циано-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]
-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 538C вместо соединения Примера 521I в Примере 521J.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,03 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,19 (с, 1H),
7,74 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,14-6,94 (м, 3H), 6,77 (дд, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,09 (дд,
1H), 4,53 (дт, 6H), 3,60 (с, 3H), 2,84 (дд, 8H), 2,46-1,71 (м, 12H), 1,44 (д, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 539

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}
сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}
пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 539A

этил 8-метил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат

В 500-мл круглодонную колбу добавляли диизопропиламин (7,98 мл) в
тетрагидрофуране (233 мл). Смесь охлаждали до -78°C в атмосфере N₂ и добавляли н-
бутиллитий (2,5M в гексане, 22,40 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30
минут и добавляли этил 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (10 г) Реакционную
смесь оставляли для перемешивания в течение 1,5 часов, затем добавляли CH₃I (4,38
мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи
при перемешивании. Добавляли воду и водный слой экстрагировали этилацетатом.
Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали
на ротаторном испарителе. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с
нормальной фазой (Analoxix, 0-50% гексана/этилацетат).

ПРИМЕР 539B

(8-метил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)метанол

В 500-мл круглодонную колбу добавляли литийалюминийгидрид (1,772 г) в тетрагидрофуране (234 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли соединение Примера 539А (10,66 г) через капельную воронку. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем охлаждали до 0°C. Избыток

5 литийалюминийгидрида медленно гасили при помощи 1,8 мл воды, 1,8 мл водного раствора NaOH (5н) и 5,6 мл воды. Суспензию перемешивали до получения солей белого цвета и затем фильтровали через пробку из силикагеля. Фильтрат концентрировали на ротаторном испарителе, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с нормальной фазой (Analogix, 0-75% гексана/этилацетат).

10 ПРИМЕР 539С

8-(метоксиметил)-8-метил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан

В 250-мл круглодонную колбу добавляли NaN (0,902 г) и тетрагидрофуран (37,6 мл). Добавляли соединение Примера 539В (3,8 г) в виде раствора в тетрагидрофуране при комнатной температуре. Суспензию перемешивали в течение 30 минут и затем добавляли

15 CH_3I (0,611 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 в течение ночи, осторожно гасили насыщенным соевым раствором и разбавляли водой и простым эфиром. Водный слой экстрагировали простым эфиром (2х), и объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали на ротаторном испарителе. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (Analogix, 0-60%

20 гексана/этилацетат).

ПРИМЕР 539D

4-(метоксиметил)-4-метилциклогексанон

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 539С вместо соединения Примера 535С в Примере 535D.

25 ПРИМЕР 539Е

2-хлор-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-енкарбальдегид

В 25-мл круглодонную колбу добавляли N,N-диметилформамид (0,70 мл) и дихлорметан (3,31 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли по каплям POCl_3 (0,772

30 мл) в атмосфере азота. После завершения добавления раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 35 минут. Затем добавляли соединение Примера 539D (1,035 г) в виде раствора в дихлорметане и смесь оставляли для перемешивания в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали на лед и NaHCO_3 , нагревали до комнатной температуры и экстрагировали дихлорметаном (2х).

35 Объединенный водный слой экстрагировали простым диэтиловым эфиром, и затем объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали на ротаторном испарителе. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с нормальной фазой (Analogix, 0-45% гексана/этилацетат).

ПРИМЕР 539F

2-(4-хлорфенил)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-енкарбальдегид

В 20-мл сосуд добавляли соединение Примера 539Е (700 мг) и 4-хлорфенилбороновую кислоту (648 мг) в воде (3,8 мл). Добавляли тетрабутиламмонийбромид (1,1 г) и карбонат калия (1,2 г) с последующим добавлением ацетата палладия(II) (23,3 мг). Смесь дегазировали азотом в течение 2 минут, сосуд закрывали крышкой, и реакционную

45 смесь нагревали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали на ротаторном испарителе. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с нормальной фазой (Analogix, 0-60%

гексана/этилацетат).

ПРИМЕР 539G

метил 2-(1H-индазол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

В 20-мл сосуд добавляли соединение Примера 400C (531 мг) и соединение Примера 539F (420 мг) в дихлорметане (8 мл). Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (415 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре и затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3х), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали на роторном испарителе. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с нормальной фазой (Analogix, 0,4%-4% дихлорметана/метанол).

ПРИМЕР 539H

метил 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тритил-1H-индазол-4-илокси)бензоат

В 25-мл круглодонную колбу добавляли соединение Примера 539G (704 мг) в дихлорметане (5 мл). Добавляли триэтиламин (319 мкл) с последующим добавлением тритил-хлорида (399 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и разбавляли водой и дихлорметаном. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2х), и объединенные органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали на роторном испарителе. Осуществляли поглощение остатка в дихлорметан и пропускали через воронку Бюхнера, предварительно заполненную силикагелем Supelco, и неполярные примеси вымывали дихлорметаном. Продукт элюировали при помощи 5% метанола в дихлорметане. Остаток концентрировали на роторном испарителе и остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 539I

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тритил-1H-индазол-4-илокси)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 539H вместо соединения Примера 175D в Примере 175E.

ПРИМЕР 539J

N-(5-хлор-6-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тритил-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 539I вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 493B вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 539K

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{{2-(4-хлорфенил)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-ен-1-ил}метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 539J вместо соединения Примера 542E в Примере 542F.

^1H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 13,10 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,77-7,91 (м, 2H), 7,58 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 6,99-7,19 (м, 4H), 6,80 (дд, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,15 (дд, 1H), 4,10-4,34 (м, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,05-3,21 (м, 6H), 2,12-2,29 (м, 4H), 2,09 (с, 1H), 1,85-1,98 (м, 1H), 1,68-1,81 (м, 4H), 1,50-1,63 (м, 4H), 1,31-1,45 (м, 3H), 1,13-1,30 (м, 2H), 1,11 (с, 3H), 0,94 (с, 3H).

ПРИМЕР 540

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-({[(2S)-4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил]метил}амино)фенил]сульфонил}бензамид

ПРИМЕР 540А

(S)-3-нитро-4-((4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метиламино)бензолсульфонамид

В круглодонную колбу загружали соединение Примера 438В (1,012 г), безводный метанол (15 мл) и уксусную кислоту (2,75 мл). Добавляли оксетан-3-он (0,461 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли цианоборогидрид натрия (0,603 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и осуществляли поглощение остатка в 5% водный раствор Na_2CO_3 (15 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента 5% и 10% метанола в CH_2Cl_2 , с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 540В

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-{[3-нитро-4-({[(2S)-4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил]метил}амино)фенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400Е вместо соединения Примера 26С и соединение Примера 540А вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

^1H ЯМР (500 МГц, пиридин- d_5) δ 14,58 (шир.с, 1H), 9,05 (д, 1H), 8,85 (т, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,17 (дд, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,45 (д, 2H), 7,34 (д, 1H), 7,15 (т, 1H), 7,10 (д, 2H), 6,90-6,80 (м, 3H), 6,53 (д, 1H), 4,67-4,61 (м, 4H), 3,94-3,90 (м, 2H), 3,68 (дт, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,44-3,34 (м, 2H), 3,14 (м, 4H), 2,82 (с, 2H), 2,71 (д, 1H), 2,44 (д, 1H), 2,30 (м, 2H), 2,22 (м, 4H), 1,99 (с, 2H), 1,95 (дт, 1H), 1,84 (т, 1H), 1,41 (т, 2H), 0,96 (с, 6H).

ПРИМЕР 541

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-нитро-4-({[(2S)-4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил]метил}амино)фенил]сульфонил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 540А вместо соединения Примера 428D в Примере 428Е.

^1H ЯМР (500 МГц, пиридин- d_5) δ 9,25 (д, 1H), 8,87 (т, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,38 (дд, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,24 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,97 (д, 1H), 6,73-6,68 (м, 2H), 4,69-4,62 (м, 4H), 3,97-3,89 (м, 2H), 3,69 (дт, 1H), 3,51 (м, 1H), 3,47-3,35 (м, 2H), 3,03 (м, 4H), 2,77 (с, 2H), 2,74 (д, 1H), 2,43 (д, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,95 (м, 1H), 1,86 (т, 1H), 1,38 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 542

N-[(5-хлор-6-{[транс-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 542А

транс-метил 4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил) циклогексанкарбоксилат

Транс-метил 4-(гидроксиметил)циклогексанкарбоксилат растворяли в дихлорметане (30 мл), затем добавляли имидазол (1,0 г) и трет-бутилхлордиметилсилан (1,6 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Реакционную смесь затем концентрировали, растворяли в этилацетате и промывали 1н водным раствором HCl, водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄. Указанное в заголовке соединение получали после фильтрования и концентрирования.

ПРИМЕР 542B

2-(транс-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)циклогексил)пропан-2-ол

Соединение Примера 542A (1,4 г) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл), затем осторожно добавляли раствор 3,0М метилмагнийхлорида в тетрагидрофуране (3,4 мл) и реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь затем выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования и концентрирования продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси 9/1 гексан/этилацетат.

ПРИМЕР 542C

2-(транс-4-(гидроксиметил)циклогексил)пропан-2-ол

Соединение Примера 542B растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), затем добавляли раствор 1,0М тетрабутиламмонийфторида в тетрагидрофуране (17,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 50-70% этилацетата в гексане.

ПРИМЕР 542D

5-хлор-6-((транс-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 542C вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола и 5,6-дихлорпиридин-3-сульфонамид вместо соединения Примера 329A в Примере 329B, за исключением того, что в данном примере использовали диметилформамид вместо тетрагидрофурана.

ПРИМЕР 542E

N-(5-хлор-6-((транс-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2-третил-2H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 498C вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 542D вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 542F

N-[(5-хлор-6-{[транс-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Соединение Примера 542E (310 мг) растворяли в дихлорметане (2,5 мл) и добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (27 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования и концентрирования остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 2-10% метанола в дихлорметане.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,10 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,85 (д, 1H),

7,81 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,06 (м, 4H), 6,80 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,19 (д, 2H), 4,00 (с, 1H), 3,21 (шир.с, 4H), 2,96 (оч. шир.с, 2H), 2,40 (шир.с, 4H), 2,19 (шир.м, 2H), 1,98 (с, 2H), 1,83 (шир.м, 4H), 1,70 (шир.м, 1H), 1,42 (т, 2H), 1,18 (шир.м, 1H), 1,02 (шир.м, 4H), 1,02 (с, 6H), 0,93 (с, 6H).

5 ПРИМЕР 543

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-циано-4-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]фенил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 543А

10 3-циано-4-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 531F вместо соединения Примера 517В в Примере 534А.

ПРИМЕР 543В

15 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(3-циано-4-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)фенилсульфонил)-2-(1-тримитил-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 498С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 543А вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 543С

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-циано-4-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]фенил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 543В вместо соединения Примера 521I в Примере 521J.

25 ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,12 (с, 1H), 11,70-11,35 (м, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,81 (т, 2H), 7,55 (д, 1H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,20-7,10 (м, 3H), 7,09-7,03 (м, 2H), 6,80 (дд, 1H), 6,53 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,18 (дд, 1H), 4,26 (с, 1H), 4,05 (д, 2H), 3,19 (с, 4H), 2,86 (с, 2H), 2,17 (м, 6H), 1,98 (с, 2H), 1,77 (м, 3H), 1,56 (м, 2H), 1,42 (м, 6H), 1,12 (с, 3H), 0,94 (с, 6H).

30 ПРИМЕР 544

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-циано-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 544А

35 5-бром-6-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 531F вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола в Примере 329В.

ПРИМЕР 544В

40 5-циано-6-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 544А вместо соединения Примера 329В в Примере 333А.

ПРИМЕР 544С

45 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(5-циано-6-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-2-(1-тримитил-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 498С вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 544В вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 544D

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(
{5-циано-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)
-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 544C
вместо соединения Примера 521I в Примере 521J.

¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,07 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,23-8,12 (м,
1H), 7,76 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,07 (дд, 4H), 6,87-6,72 (м, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,17-
6,03 (м, 1H), 4,29 (д, 3H), 3,25-3,11 (м, 4H), 2,19 (с, 4H), 2,00 (с, 2H), 1,76 (с, 4H), 1,55 (с,
3H), 1,48-1,31 (м, 4H), 1,31-1,14 (м, 4H), 1,12 (с, 3H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 545

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-
индазол-4-илокси)-N-(5-нитро-6-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-
ил)сульфонилбензамид

ПРИМЕР 545A

6-амино-5-нитропиридин-3-сульфоновая кислота

6-Аминопиперидин-3-сульфоновою кислоту (20 г) в концентрированной H₂SO₄ (80 мл)
нагревали при 50°C до полного растворения смеси. К этому раствору добавляли
дымящую HNO₃ по каплям в течение 20 минут. Поддерживали медленную скорость
добавления, чтобы внутренняя температура не превышала 55°C. После завершения
добавления реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 часа. После охлаждения
смеси до комнатной температуры смесь выливали на 150 г льда. Смесь перемешивали
еще в течение 1 часа. Все содержимое колбы охлаждали до 0°C и поддерживали при
0°C еще в течение 2 часов. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали
охлажденной смесью 1:1 вода/этанол (20 мл), затем простым диэтиловым эфиром (10
мл). Твердое вещество сушили в вакуумной печи в течение ночи с получением указанного
в заголовке соединения.

ПРИМЕР 545B

6-гидрокси-5-нитропиридин-3-сульфоновая кислота

Соединение Примера 545A (4,0 г) в HCl (37%, 12 мл) и воде (50 мл) обрабатывали
нитритом натрия (1,19 г) в воде (8 мл) по каплям при 0°C. После завершения добавления
реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь затем нагревали при
температуре кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Воду отгоняли с
получением почти сухого остатка. Остаток охлаждали до комнатной температуры,
затем добавляли раствор 1:1 этанол/вода (20 мл). Полученную суспензию охлаждали
до 0°C и поддерживали при 0°C в течение 1 часа. Твердое вещество собирали
фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 545C

6-хлор-5-нитропиридин-3-сульфонилхлорид

Смесь соединения Примера 545B (2,6 г), PCl₅ (5,91 г) и POCl₃ (10 мл) нагревали при
120°C в течение 4 часов. Исходная суспензия превращалась в прозрачный раствор.
Избыток POCl₃ отгоняли. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем остаток
выливали в 50 г измельченного льда. Твердое вещество экстрагировали в этилацетат.
Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные
органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄,
фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который
использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

ПРИМЕР 545D

6-хлор-5-нитропиридин-3-сульфонамид

Соединение Примера 545C в тетрагидрофуране (10 мл) охлаждали до -10°C. К этому раствору добавляли концентрированный гидроксид аммония (0,82 мл) по каплям.

5 Раствор перемешивали при -10°C в течение 10 минут. Растворитель удаляли под давлением при комнатной температуре. Остаток распределяли между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-
10 хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 545E

5-нитро-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 545D вместо 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида в Примере 1F.

15 ПРИМЕР 545F

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(5-нитро-6-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламино)пиридин-3-илсульфонил)-2-(1-триметил-1Н-индазол-4-илокси)бензамид

20 Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 498C вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 545E вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 545G

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-({5-нитро-6-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]пиридин-3-
25 ил}сульфонил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 545F вместо соединения Примера 542E в Примере 542F.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,03 (с, 1H), 8,66 (шир.с, 1H), 8,49 (д, 30 1H), 8,45 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 7,01-7,07 (м, 4H), 6,79 (дд, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,11 (дд, 1H), 3,84 (дд, 2H), 3,51 (т, 1H), 3,23-3,29 (м, 2H), 3,17 (шир.с, 4H), 2,84 (шир.с, 2H), 2,16-2,34 (м, 6H), 1,98 (с, 2H), 1,58-1,61 (м, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 546

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид
35

ПРИМЕР 546A

N-(5-хлор-6-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-((2-
40 (триметилсилил)этокси)метил)-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 514F вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 493B вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 546B

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид
45

Соединение Примера 546A (0,22 г) в тетрагидрофуране (10 мл) обрабатывали 1,0н

раствором тетрабутиламмонийфторида (4,3М). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 3 часов. Растворитель удаляли, и остаток распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата три раза. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ системы Gilson на Phenomenex prep колонке (Luna, 5 микрон, C18(2), 250X21,20 мм, 5 Å), используя в качестве элюента 20-80% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 8,24 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,36-7,38 (м, 3H), 7,06-7,09 (м, 3H), 6,81 (дд, 1H), 6,57 (д, 1H), 6,33 (д, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,22 (д, 2H), 3,00 (шир.с, 4H), 2,41 (шир.с, 2H), 2,19 (с, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,73-1,77 (м, 2H), 1,56-1,59 (м, 2H), 1,36-1,43 (м, 4H), 1,12-1,27 (м, 6H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 547

N-({3-хлор-4-[(цис-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 547A

1-оксаспиро[2,5]октан-6-карбонитрил

Раствор 4-оксоциклогексанкарбонитрила (1,90 г) в диметилсульфоксиде (8 мл) добавляли по каплям к раствору трет-бутоксид калия (2,60 г) и йодида триметилсульфоксония (5,09 г) в диметилсульфоксиде (30 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли 20% насыщенным соевым раствором и экстрагировали 3х этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 20% насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное вещество очищали на 40 г колонке с использованием ISCO Companion флэш-системы, элюируя смесью гексан/этилацетат (6:4 до 5:5), с получением желаемого продукта.

ПРИМЕР 547B

цис-4-фтор-4-(гидроксиметил)циклогексанкарбонитрил

Раствор гидрофторида пиридина (2,25 г) в дихлорметане (8 мл) добавляли по каплям к раствору соединения Примера 547A (0,780 г) в дихлорметане (8 мл) в полиэтиленовом сосуде при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 43 часов. Реакционную смесь медленно добавляли к охлажденному льдом насыщенному водному раствору Na_2CO_3 до pH=8-9 и экстрагировали два раза этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали на колонке с 80 г диоксида кремния с использованием ISCO Companion флэш-системы, элюируя смесью гексан/этилацетат (65:35 до 55:45), с получением желаемого продукта. Соединение Примера 548A также выделяли из этой реакции.

ПРИМЕР 547C

3-хлор-4-((цис-4-циано-1-фторциклогексил)метокси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 329B, заменяя соединение Примера 329A соединением Примера 517C и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол соединением Примера 547B.

ПРИМЕР 547D

3-хлор-4-((цис-4-циано-1-фторциклогексил)метокси)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 517Е, заменяя соединение Примера 517D соединением Примера 547С.

ПРИМЕР 547Е

5 N-(3-хлор-4-((цис-4-циано-1-фторциклогексил)метокси)фенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тритил-1Н-индазол-4-илокси)бензамид.

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1G, заменяя соединение Примера 1Е соединением Примера 498С и соединение Примера 1F соединением Примера 547D.

ПРИМЕР 547F

2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-(3-хлор-4-((цис-4-циано-1-фторциклогексил)метокси)фенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид.

15 Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 497С, заменяя соединение Примера 497В соединением Примера 547Е.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,14 (с, 1Н), 11,18-12,10 (шир.с, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 7,66 (д, 1Н), 7,48-7,63 (м, 2Н), 7,28-7,42 (м, 2Н), 7,09-7,24 (м, 3Н), 7,05 (м, 2Н), 6,80 (дд, 1Н), 6,52 (д, 1Н), 6,14-6,31 (м, 1Н), 4,20 (д, 2Н), 3,05-3,26 (м, 4Н), 2,69-2,93 (м, 3Н), 2,10-2,37 (м, 6Н), 1,89-2,11 (м, 7Н), 1,50-1,85 (м, 4Н), 1,40 (т, 1Н), 0,94 (с, 6Н).

ПРИМЕР 548

25 N-({3-хлор-4-[(транс-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил}метил)пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 548А

транс-4-фтор-4-(гидроксиметил)циклогексанкарбонитрил

Указанное в заголовке соединение получали и выделяли, как описано в Примере 547В.

ПРИМЕР 548В

30 3-хлор-4-((транс-4-циано-1-фторциклогексил)метокси)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 329В, заменяя соединение Примера 329А соединением Примера 517С и (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол соединением Примера 548А.

ПРИМЕР 548С

3-хлор-4-((транс-4-циано-1-фторциклогексил)метокси)бензолсульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 517Е, заменяя соединение Примера 517D соединением Примера 548В.

ПРИМЕР 548D

40 N-(3-хлор-4-((транс-4-циано-1-фторциклогексил)метокси)фенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тритил-1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1G, заменяя соединение Примера 1Е соединением Примера 498С и соединение Примера 1F соединением Примера 548С.

ПРИМЕР 548Е

N-(3-хлор-4-((транс-4-циано-1-фторциклогексил)метокси)фенилсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тритил-1Н-

индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 497С, заменяя соединение Примера 497В соединением Примера 548D.

¹Н ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,15 (с, 1Н), 11,50 (с, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 7,67 (д, 1Н), 7,46-7,64 (м, 2Н), 7,35 (д, 2Н), 7,11-7,23 (м, 3Н), 7,05 (д, 2Н), 6,80 (дд, 1Н), 6,52 (д, 1Н), 6,23 (д, 1Н), 4,30 (д, 2Н), 3,10-3,25 (м, 5Н), 2,81 (с, 2Н), 2,09-2,35 (м, 6Н), 1,70-2,07 (м, 10Н), 1,40 (т, 2Н), 0,83-1,02 (м, 6Н).

ПРИМЕР 549

N-({5-хлор-6-[(цис-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 549А

5-хлор-6-((цис-4-циано-1-фторциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 329В, заменяя соединение Примера 329А соединением Примера 387А и (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол соединением Примера 547В.

ПРИМЕР 549В

N-(5-хлор-6-((цис-4-циано-1-фторциклогексил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-триметил-1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1G, заменяя соединение Примера 1Е соединением Примера 498С и соединение Примера 1F соединением Примера 549А.

ПРИМЕР 549С

2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-(5-хлор-6-((цис-4-циано-1-фторциклогексил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 497С, заменяя соединение Примера 497В соединением Примера 549В.

¹Н ЯМР (400 МГц, пиридин-d₅) δ 8,92 (д, 1Н), 8,39 (шир.с, 2Н), 8,07 (д, 1Н), 7,46 (д, 2Н), 7,36 (д, 1Н), 7,13 (м, 2Н), 6,86 (м, 3Н), 6,50 (д, 1Н), 4,50 (м, 2Н), 3,17 (м, 3Н), 3,01 (м, 1Н), 2,82 (с, 2Н), 2,30 (м, 2Н), 2,24 (м, 3Н), 2,23 (м, 4Н), 1,97-2,04 (м, 4Н), 1,83-1,90 (м, 2Н), 1,77 (м, 2Н), 1,41 (т, 2Н), 0,96 (с, 6Н).

ПРИМЕР 550

N-({5-хлор-6-[(транс-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 550А

5-хлор-6-((транс-4-циано-1-фторциклогексил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 329В, заменяя соединение Примера 329А соединением Примера 387А и (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанол соединением Примера 548А.

ПРИМЕР 550В

N-(5-хлор-6-((транс-4-циано-1-фторциклогексил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-триметил-1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1G, заменяя

соединение Примера 1Е соединением Примера 498С и соединение Примера 1F соединением Примера 550А.

ПРИМЕР 550С

2-(1Н-индазол-4-илокси)-N-(5-хлор-6-((транс-4-циано-1-фторциклогексил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 497С, заменяя соединение Примера 497В соединением Примера 550В.

¹Н ЯМР (400 МГц, пиридин-d₅) δ 8,92 (д, 1Н), 8,39 (шир.с, 2Н), 8,07 (д, 1Н), 7,46 (д, 2Н), 7,36 (д, 1Н), 7,13 (м, 2Н), 6,86 (м, 3Н), 6,50 (д, 1Н), 4,50 (м, 2Н), 3,17 (м, 3Н), 3,01 (м, 1Н), 2,82 (с, 2Н), 2,30 (м, 2Н), 2,24 (м, 3Н), 2,23 (м, 4Н), 1,97-2,04 (м, 4Н), 1,83-1,90 (м, 2Н), 1,77 (м, 2Н), 1,41 (т, 2Н), 0,96 (с, 6Н).

ПРИМЕР 551

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 551А

метил 4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тритил-1Н-индазол-4-илокси)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 465А вместо соединения Примера 400D в Примере 498В.

ПРИМЕР 551В

4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тритил-1Н-индазол-4-илокси)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 551А вместо соединения Примера 175D в Примере 175Е.

ПРИМЕР 551С

N-(5-хлор-6-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тритил-1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 551В вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 493В вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 551D

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 551С вместо соединения Примера 542Е в Примере 542F.

¹Н ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,13 (с, 1Н), 8,27 (д, 1Н), 7,85 (д, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 7,57 (д, 1Н), 7,38 (д, 2Н), 7,15 (д, 2Н), 7,08 (м, 2Н), 6,80 (дд, 1Н), 6,56 (д, 1Н), 6,14 (д, 1Н), 4,26 (с, 1Н), 4,25 (д, 2Н), 4,15 (с, 2Н), 3,20 (шир.с, 4Н), 2,95 (оч. шир.с, 2Н), 2,31 (шир.с, 4Н), 1,98 (с, 2Н), 1,77 (м, 3Н), 1,58 (м, 2Н), 1,39 (м, 2Н), 1,22 (м, 2Н), 1,20 (с, 6Н), 1,10 (с, 3Н).

ПРИМЕР 552

2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}]

-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 525C вместо соединения Примера 428D в Примере 428E.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,30 (м, 1H), 8,69 (т, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,41 (дд, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (т, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,72-6,68 (м, 2H), 5,85 (м, 3H), 3,22 (т, 2H), 3,02 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,13 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,92-1,85 (м, 4H), 1,78-1,71 (м, 3H), 1,43-1,36 (м, 5H), 1,33-1,21 (м, 2H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 553

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил} сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-ил]метил} пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 553A

2-хлор-5-метокси-5-метилциклогекс-1-енкарбальдегид

N,N-диметилформамид (1,298 мл) в дихлорметане (2,0 мл) при -10°C обрабатывали путем добавления по каплям POCl₃ (1,426 мл). Смесь перемешивали в течение 5 минут и затем нагревали до комнатной температуры, и перемешивали в течение 30 минут. Раствор охлаждали до -10°C, обрабатывали путем добавления по каплям раствора 4-метокси-4-метилциклогексанона (1,74 г) в дихлорметане (2,5 мл) и перемешивали в течение 4 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливали на смесь льда и 25% раствора ацетата натрия. Когда лед растаял, реакцию смесь выливали в делительную воронку и экстрагировали простым диэтиловым эфиром (4×125 мл). Диэтилэфирные экстракты промывали водным раствором NaHCO₃ и насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Концентрат хроматографировали на силикагеле с использованием 0 до 5% этилацетата в гексане в качестве элюента.

ПРИМЕР 553B

2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-енкарбальдегид

Соединение Примера 553A (1,55 г), 4-хлорфенилбороновую кислоту (1,542 г), ацетат палладия(II) (0,055 г), K₂CO₃ (2,84 г) и тетрабутиламмонийбромид (2,65 г) объединяли в 50-мл круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой. Добавляли воду (9,13 мл). Сосуд промывали азотом, закрывали крышкой, и содержимое перемешивали при 45°C в течение 14 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между насыщенным солевым раствором и простым диэтиловым эфиром. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали через слой диатомовой земли, концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием от 5 до 20% этилацетата в гексане в качестве элюента.

ПРИМЕР 553C

метил 2-(1H-индазол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоат

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 553B вместо 4-хлорбифенил-2-карбоксальдегида и соединение Примера 400C вместо трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата в Примере 1A, за исключением того, что к реакционной смеси добавляли небольшое количество диметилсульфоксида для растворения реагирующих веществ.

ПРИМЕР 553D

метил 4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-

1-ил)-2-(1-тритил-1Н-индазол-4-илокси)бензоат

Соединение Примера 553С (1,46 г) в дихлорметане (11,84 мл) обрабатывали последовательно тритилхлоридом (0,667 г) и триэтиламино (0,990 мл) и перемешивали в течение 7 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и хроматографировали на силикагеле с использованием 0 до 4% метанола в CH_2Cl_2 в качестве элюента.

ПРИМЕР 553Е

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тритил-1Н-индазол-4-илокси)бензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 553D вместо соединения Примера 175D в Примере 175Е.

ПРИМЕР 553F

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тритил-1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 553Е вместо соединения Примера 1Е и соединение Примера 531G вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 553G

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 553F вместо соединения Примера 542Е в Примере 542F.

^1H ЯМР (500 МГц, пиридин- d_5) δ 14,62 (с, 1H), 8,95 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,37 (д, 1H), 7,14 (м, 3H), 6,86 (м, 2H), 6,50 (д, 1H), 4,29 (д, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,17 (т, 4H), 2,82 (м, 2H), 2,62 (д, 1H), 2,52 (м, 1H), 2,25 (м, 6H), 1,88 (м, 6H), 1,75 (м, 2H), 1,64 (м, 1H), 1,41 (с, 3H), 1,32 (м, 2H), 1,24 (с, 3H).

ПРИМЕР 554

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[5-хлор-6-{[1-(1,3-тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 554А

метил 1-(тиазол-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

Смесь метил пиперидин-4-карбоксилата (2,045 г), 2-бромтиазола (1,64 г) и Cs_2CO_3 (5,86 г) в N,N-диметилформамиде (15 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата три раза. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 554В

(1-(тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метанол

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 554А вместо соединения Примера 520А в Примере 520В.

ПРИМЕР 554С

5-хлор-6-((1-(тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 554B вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола и соединение Примера 387A вместо соединения Примера 329A в Примере 329B.

ПРИМЕР 554D

N-(5-хлор-6-((1-(тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-3-илсульфонил)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(1-тритил-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 498C вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 554C вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 554E

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[5-хлор-6-{[1-(1,3-тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 554D вместо соединения Примера 542E в Примере 545F.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,17 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,04-7,13 (м, 4H), 6,87 (д, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,30 (д, 2H), 3,94-3,99 (м, 2H), 3,80-3,82 (м, 2H), 3,05-3,12 (м, 6H), 2,78 (шир.с, 2H), 2,25 (с, 2H), 2,04-2,12 (м, 4H), 1,86-1,89 (м, 2H), 1,41-1,49 (м, 5H), 0,96 (с, 6H).

ПРИМЕР 555

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[6-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 555A

трет-бутил (4-гидрокси-4-метилциклогексил)метилкарбамат

Раствор трет-бутил (4-оксоциклогексил)метилкарбамата (1,00 г) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям метилмагнийбромид (4,40 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при -78°C, затем давали нагреться до 0°C и перемешивали в течение 30 минут. Полученную суспензию гасили водой (10 мл), разбавляли простым эфиром (50 мл) и промывали хлоридом аммония (25 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (Reveleris 80 г) с градиентным элюированием 5% до 50% этилацетата/дихлорметан в течение 30 минут (скорость потока=60 мл/мин) давала указанное в заголовке соединение в виде ~2:1 смеси цис и транс изомеров.

ПРИМЕР 555B

4-(аминометил)-1-метилциклогексанола, соль трифторуксусной кислоты

К раствору соединения Примера 555A (0,75 г) в дихлорметане (3 мл) добавляли несколько капель воды, с последующим добавлением трифторуксусной кислоты (1,19 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 часов добавляли дополнительное количество трифторуксусной кислоты (0,5 мл). Еще через 4 часа реакционную смесь концентрировали и сушили в условиях высокого вакуума. Полученное маслянистое твердое вещество растирали в порошок с простым диэтиловым эфиром при обработке ультразвуком. Фильтрация и промывка простым диэтиловым эфиром давали

указанное в заголовке соединение в виде смеси цис и транс изомеров.

ПРИМЕР 555C

6-((цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метиламино)-5-нитропиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 545D вместо соединения Примера 387A и соединение Примера 555B вместо (4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина в Примере 413A. Два изомера выделяли при помощи обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ системы Gilson на Phenomenex prep колонке (Luna, 5 микрон, C18(2), 250×21,20 мм, 5 Å), используя в качестве элюента 20-80% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты.

ПРИМЕР 555D

4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метиламино)-5-нитропиридин-3-илсульфонил)-2-(1-тритил-1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 498C вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 555C вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 555E

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(6-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 555D вместо соединения Примера 542E в Примере 542F.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,04 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,44 (д, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,36 (д, 2H), 6,96-7,07 (м, 4H), 6,80 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 6,11 (дд, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,48 (т, 2H), 3,19 (с, 4H), 2,87 (шир.с, 2H), 2,30-2,34 (м, 4H), 2,18 (м, 2H), 1,97-1,99 (м, 2H), 1,35-1,55 (м, 10H), 1,20-1,26 (м, 4H), 1,08 (с, 3H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 556

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

ПРИМЕР 556A

6-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)-5-(трифторметил)пиридин-3-сульфонамид

Этот Пример получали, используя соединение Примера 493A вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола и соединение Примера 410E вместо соединения Примера 329A в Примере 329B. Неочищенные продукты реакции очищали при помощи обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ систем Gilson на Phenomenex prep колонке (Luna, 5 микрон, C18(2), 250×21,20 мм, 5 Å), используя в качестве элюента 20-80% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 556B

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 498C вместо соединения Примера 1E и соединение Примера 556A вместо соединения Примера 1F в Примере 1G.

ПРИМЕР 556C

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 556B вместо соединения Примера 542E в Примере 542F.

¹H ЯМР (500 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 13,06 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,01-7,08 (м, 4H), 6,78 (дд, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,12 (дд, 1H), 4,26-4,30 (м, 3H), 3,18 (с, 4H), 2,91 (шир.с, 2H), 2,31-2,35 (м, 2H), 2,16-2,18 (м, 2H), 1,97-1,99 (м, 2H), 1,68-1,75 (м, 4H), 1,55-1,58 (м, 2H), 1,26 (м, 2H), 1,10 (с, 3H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 557

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 525D вместо соединения Примера 428D в Примере 428E.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 9,29 (д, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,40 (дд, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,91 (д, 1H), 6,73-6,68 (м, 2H), 3,21 (т, 2H), 3,02 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,13 (м, 4H), 1,97 (с, 2H), 1,90-1,79 (м, 4H), 1,70-1,60 (м, 3H), 1,45-1,30 (м, 8H), 0,94 (с, 6H).

ПРИМЕР 558

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)-4-цианопиперидин-1-карбоксамида

ПРИМЕР 558A

4-цианопиперидин-1-карбоксамида

Круглодонную колбу, содержащую фосген (20% масс. в толуоле, 3,16 мл) и дихлорметан (10 мл), охлаждаемую при помощи ледяной бани. Добавляли по каплям через шприц раствор N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,393 мл) и пиперидин-4-карбонитрила (0,441 г) в дихлорметане (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали досуха. Остаток растворяли в метаноле (10 мл) и 2 мл 7N NH₃ в метаноле. Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь концентрировали, и остаточное твердое вещество смешивали с насыщенным соевым раствором (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (8×25 мл). Органический раствор сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента 5-10% метанола в CH₂Cl₂.

ПРИМЕР 558B

4-циано-N-(2-нитро-4-сульфамоилфенил)пиперидин-1-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 558A вместо (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола в Примере 279A.

ПРИМЕР 558C

N-(4-(N-(2-(1H-индазол-4-илокси)-4-(4-((2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-енил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)сульфамоил)-2-нитрофенил)-4-цианопиперидин-1-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получали, используя соединение Примера 400E вместо соединения Примера 26C и соединение Примера 558B вместо соединения Примера 1F в Примере 177.

¹H ЯМР (500 МГц, пиридин-d₅) δ 14,58 (шир.с, 1H), 10,43 (с, 1H), 9,05 (д, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,45 (д, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,11 (д,

2H), 6,85 (м, 2H), 6,49 (д, 1H), 3,79 (м, 2H), 3,46 (м, 2H), 3,16 (м, 4H), 2,98 (м, 1H), 2,82 (с, 2H), 2,30 (т, 2H), 2,24 (м, 4H), 1,99 (с, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,41 (т, 2H), 0,96 (с, 6H).

Формула изобретения

1. Соединение или его терапевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующих:

N-({5-хлор-6-[(4,4-дифторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({6-[(транс-4-карбамоилциклогексил)метокси]-5-хлорпиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(транс-4-цианоциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[2-(1H-имидазол-1-ил)этокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-фтор-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-{[5-хлор-6-(1,4-диоксан-2-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-цианоциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{4-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]-3-(трифторметил)фенил}сульфонил)-

2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-хлор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

5 2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-({3-хлор-4-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[5-хлор-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)пиридин-3-ил]сульфонил}бензамид;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-циано-4-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]фенил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

15 N-{[3-хлор-4-(1,4-диоксан-2-илметокси)фенил]сульфонил}-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

20 N-[(5-хлор-6-{[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

метил 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}морфолин-4-карбоксилат;

25 2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамид;

2-{[(4-{[2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)амино]метил}-N-этил-N-метилморфолин-4-карбоксамид;

30 N-({5-хлор-6-[(транс-4-этил-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

35 N-({5-хлор-6-[(цис-4-этил-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

5-хлор-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

40 5-хлор-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

45 N-({5-хлор-6-[(цис-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-

1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1H-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

5 2-(1H-бензотриазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[3-хлор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметокси)фенил]сульфонил}бензамид;

10 N-[(3-хлор-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}фенил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

15 N-({5-хлор-6-[(цис-1-фтор-4-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1H-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)бензамид;

20 N-[(5-хлор-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-гидрокси-5-метилбицикло[2,2,1]гепт-2-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

25 N-({5-хлор-6-[(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

30 2-(1H-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)бензамид;

35 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

40 2-(1H-бензотриазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

45 N-[(5-хлор-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}-2-

(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-{[4-({[(2S)-4-циклопропилморфолин-2-ил]метил}амино)-3-нитрофенил]сульфонил}бензамид;

5 N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5,5-дифторциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({4-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-3-нитрофенил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

15 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(3-циано-4-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}фенил)сульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)-N-({3-нитро-4-(2-оксаспиро[3.5]нон-7-илметокси)фенил}сульфонил)бензамид;

20 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-хлор-6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-илметокси)пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(5-циано-6-{[4-фтор-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

30 N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-(метоксиметил)-5-метилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)-N-({[3-нитро-4-({[(2S)-4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил]метил}амино)фенил]сульфонил}бензамид;

35 2-(1H-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({[3-нитро-4-({[(2S)-4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил]метил}амино)фенил]сульфонил}бензамид;

N-[(5-хлор-6-{[транс-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

40 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-циано-4-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]фенил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({5-циано-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1H-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-4-илокси)-N-({5-нитро-6-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]пиридин-

3-ил}сульфонил)бензамид;

2-(1Н-бензотриазол-4-илокси)-N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)бензамид;

5 N-({3-хлор-4-[(цис-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

10 N-({3-хлор-4-[(транс-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]фенил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(цис-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

15 N-({5-хлор-6-[(транс-4-циано-1-фторциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[4-(4-хлорфенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

20 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

25 N-({5-хлор-6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]пиридин-3-ил}сульфонил)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-5-метокси-5-метилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(5-хлор-6-{[1-(1,3-тиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]метокси}пиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(6-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил]-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({6-[(транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси]-5-(трифторметил)пиридин-3-ил}сульфонил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензамид;

35 2-(1Н-бензимидазол-4-илокси)-4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-[(4-{[(цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид;

40 N-(4-{[4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-2-(1Н-индазол-4-илокси)бензоил]сульфамоил}-2-нитрофенил)-4-цианопиперидин-1-карбоксамид.

2. Фармацевтическая композиция, ингибирующая активность анти-апоптотических белков семейства Bcl-2, где указанная композиция включает эксципиент и эффективное количество соединения по п.1 или его терапевтически приемлемую соль.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

- <110> BRUNCKO, MILAN
 DING, HONG
 DOHERTY, GEORGE A.
 ELMORE, STEVEN W.
 HASVOLD, LISA
 HEXAMER, LAURA
 KUNZER, AARON R.
 MANTEI, ROBERT A.
 MCCLELLAN, WILLIAM J.
 PARK, CHANG H.
 PARK, CHEOL-MIN
 PETROS, ANDREW M.
 SONG, XIAOHONG
 SOUERS, ANDREW J.
 SULLIVAN, GERARD M.
 TAO, ZHI-FU
 WANG, GARY T.
 WANG, LE
 WANG, XILU
 WENDT, MICHAEL D.
 HANSEN, TODD M.
- <120> BCL-2-СЕЛЕКТИВНЫЕ АПОПТОЗ-ИНДУЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА
 И ИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
- <130> 9696USP1
- <140> 12/793,418
 <141> 2010-06-03
- <150> 12/631,404
 <151> 2009-12-04
- <150> 61/181,180
 <151> 2009-05-26
- <150> 61/120,275
 <151> 2008-12-05
- <160> 2
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
 <211> 13
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность
- <220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический зонд
- <400> 1
 Gly Gln Val Gly Arg Gln Leu Ala Ile Ile Gly Asp Lys
 1 5 10
- <210> 2
 <211> 3
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический зонд

<400> 2

Ile Asn Arg

1