(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0021925**

(51)[7] **C07D 405/12**, A61K 31/404, A61P 35/00, C07D 209/32, 211/96, 213/64, 215/20, 217/16, 235/26, 249/04, 295/125, 295/14, 309/14, 401/12

(13) **B**

(21) 1-2011-01735
(22) 04.12.2009
(86) PCT/US2009/066790 04.12.2009
(87) WO2010/065865 10.06.2010
(30) 61/120,275 05.12.2008 US
61/181,180 26.05.2009 US
(45) 25.10.2019 379
(43) 26.12.2011 285
(73) ABBVIE INC. (US)
1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, United States of America
(72) BRUNCKO, Milan (US), DING, Hong (CN), DOHERTY, George A. (US), ELMORE, Steven, W. (US), HASVOLD, Lisa A (US), HEXAMER, Laura (US), KUNZER, Aaron R. (US), MANTEI, Robert, A. (US), MCCLELLAN, William, J. (US), PARK, Chang, H. (US), PARK, Cheol-min (KR), PETROS, Andrew, M. (US), SONG, Xiaohong (CN), SOUERS, Andrew, J. (US), SULLIVAN, Gerard, M. (US), TAO, Zhi-Fu (CN), WANG, Gary T. (US), WANG, Le (CN), WANG, Xilu (US), WENDT, Michael, D. (US)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ CHỌN LỌC HOẠT TÍNH CỦA CÁC PROTEIN HỌ BCL-2 VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có tác dụng ức chế hoạt tính của các protein Bcl-2 hoặc Bcl-xL chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình và chế phẩm chứa hợp chất này. Các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng trong điều trị bệnh mà có biểu hiện của protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình.

**Lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế**

Sáng chế đề xuất hợp chất ức chế chọn lọc hoạt tính của các protein họ Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình, chế phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất này hữu dụng để điều trị các bệnh có sự biểu hiện của các protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình.

**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Protein họ Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình có liên quan đến một số bệnh và đang được nghiên cứu là đích của dược chất để điều trị hiệu nghiệm. Các đích này để điều trị can thiệp bao gồm, ví dụ, protein họ Bcl-2 Bcl-2, Bcl-$X_L$ và Bcl-w. Gần đây, các chất ức chế protein họ Bcl-2 đã được thông báo trong WO 2005/049593, WO 2005/049594 và US 2007/0072860 của cùng chủ đơn. Trong khi lĩnh vực này nghiên cứu về các chất ức chế có khả năng gắn kết cao với protein đích, ái lực gắn kết của hợp chất chỉ là một trong số nhiều thông số được xem xét. Một mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất liên kết theo cách ưu tiên với, tức là chọn lọc với, một protein hơn so với protein khác. Để biểu hiện sự chọn lọc này, đã biết rằng hợp chất không chỉ thể hiện ái lực gắn kết cao với protein cụ thể mà còn có ái lực gắn kết thấp hơn đối với các thành phần khác.

WO 2008/030836 mô tả các phương pháp làm giảm số lượng tiểu cầu ở động vật có vú và ngăn ngừa hoặc điều trị các tình trạng và bệnh mà dẫn đến huyết khối đặc trưng bởi sự dư thừa hoặc sự hoạt hóa tiểu cầu không mong muốn bằng cách sử dụng các chất ức chế các protein thuộc họ Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình.

US 2007/0027135 A1 mô tả các hợp chất ức chế hoạt tính của các protein thuộc họ chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình, chế phẩm chứa các hợp chất này và phương pháp điều trị bệnh trong đó xảy ra sự biểu hiện của một hoặc nhiều protein thuộc họ chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình.

Thông số đặc trưng của ái lực gắn kết của chất ức chế protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình là chỉ số cân bằng giữa quá trình gắn kết và phân ly giữa protein và chất ức chế ($K_i$). Hằng số ức chế ($K_i$) là hằng số phân ly của phức enzym-chất

ức chế hoặc phức protein/phân tử nhỏ, trong đó phân tử nhỏ ức chế sự gắn kết của protein với protein khác. Do đó, giá trị $K_i$ lớn có nghĩa là ái lực gắn kết thấp, và giá trị $K_i$ nhỏ có nghĩa là ái lực gắn kết cao.

Thông số đặc trưng của hoạt tính tế bào của chất ức chế protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình là nồng độ gây ra 50% hiệu quả tế bào ($EC_{50}$).

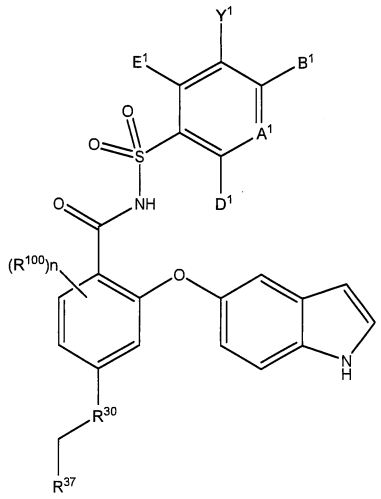
Do đó, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng khi hợp chất trong lĩnh vực này có khả năng điều trị các bệnh ung thư và miễn dịch khác nhau, chúng không chọn lọc đối với các protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình hơn so với protein Bcl-$X_L$ chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình và do đó khiến cho khả năng các tác dụng phụ cao hơn có đặc trưng là sự ức chế các protein Bcl-$X_L$ chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình như sự giảm tiểu cầu.

Do đó, sáng chế đề xuất hệ các hợp chất thể hiện được các đặc tính ngoài mong đợi về độ chọn lọc đối với việc gắn kết với và ức chế hoạt tính của protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình hơn so với protein Bcl-$X_L$ chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình cao đáng kể so với các hợp chất nêu trong tài liệu WO 2005/049593, WO 2005/049594 và US 2007/0072860.

**Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Mục đích của sáng chế nhằm giải quyết các vấn đề, đáp ứng các nhu cầu và khắc phục các nhược điểm như được đề cập trên đây. Theo đó, sáng chế đề xuất các hợp chất mà ức chế hoạt tính của các protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình Bcl-2 hoặc Bcl-xL và chế phẩm chứa các hợp chất này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, tiền chất hoặc muối của tiền chất của nó, hữu dụng làm chất ức chế chọn lọc protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình, hợp chất này có công thức (II):



(II),

trong đó:

$R^{100}$ có ý nghĩa như được mô tả cho các nhóm thế trên $R^{26}$;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

$A^1$ là N hoặc $C(A^2)$;

một hoặc hai hoặc ba hoặc mỗi nhóm trong số $A^2$, $B^1$, $D^1$ và $E^1$ độc lập được chọn từ $R^1$, $OR^1$, $SR^1$, $S(O)R^1$, $SO_2R^1$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, $NHR^1$, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, $SO_2NHR^1$, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ và $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, và nhóm còn lại độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, CN, $CF_3$, C(O)OH, $C(O)NH_2$ và $C(O)OR^{1A}$; và

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

$R^1$ là $R^2$, $R^3$, $R^4$ hoặc $R^5$;

$R^{1A}$ là $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_6$-alkenyl hoặc $C_3$-$C_6$-alkynyl;

$R^2$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{2A}$; $R^{2A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^3$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc $R^{3A}$; $R^{3A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^4$ là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{4A}$; $R^{4A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^5$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm thế $R^6$, $R^7$, $OR^7$, $SR^7$, $S(O)R^7$, $SO_2R^7$, $NHR^7$, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^7$, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^6$ là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng OH, (O), $N_3$, CN, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br, I, $NH_2$, $NH(CH_3)$ hoặc $N(CH_3)_2$;

$R^7$ là $R^8$, $R^9$, $R^{10}$ hoặc $R^{11}$;

$R^8$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{8A}$;

$R^{8A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^9$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{9A}$; $R^{9A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{10}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{10A}$; $R^{10A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{11}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm thế $R^{12}$, $OR^{12}$, $NHR^{12}$, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{12}$ là $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ hoặc $R^{16}$;

$R^{13}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{13A}$; $R^{13A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{14}$ là heteroaryl, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{14A}$; $R^{14A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{15}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{15A}$; $R^{15A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{16}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl;

$R^{17}$ là $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$ hoặc $R^{21}$;

$R^{18}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{18A}$; $R^{18A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{19}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{19A}$; $R^{19A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{20}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{20A}$; $R^{20A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{21}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm $R^{22}$, $OR^{22}$, $NHR^{22}$, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{22}$ là $R^{23}$, $R^{24}$ hoặc $R^{25}$;

$R^{23}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{23A}$; $R^{23A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{24}$ là heteroaren được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{24A}$; $R^{24A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{25}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O,

C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{25A}$; $R^{25A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{30}$ là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{30A}$; $R^{30A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; mỗi nhóm này được thế bằng F, Cl, Br, I, $CH_2R^{37}$, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, $OR^{37}$, $SR^{37}$, $S(O)R^{37}$, $SO_2R^{37}$, $NHR^{37}$ hoặc $N(R^{32})R^{37}$;

$R^{31}$ và $R^{31A}$ độc lập là F, Cl, Br hoặc alkyl hoặc cùng là và là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl;

$R^{32}$ là $R^{33}$, $C(O)R^{33}$ hoặc $C(O)OR^{33}$;

$R^{33}$ là $R^{34}$ hoặc $R^{35}$;

$R^{34}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aryl, heteroaryl hoặc $R^{34A}$; $R^{34A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{35}$ là alkyl không được thế hoặc được thế bằng $R^{36}$;

$R^{36}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{36A}$; $R^{36A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{37}$ là $R^{38}$, $R^{39}$ hoặc $R^{40}$, mỗi nhóm này được thế bằng F, Cl, Br, I, $R^{41}$, $OR^{41}$, $NHR^{41}$, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, $SR^{41}$, $S(O)R^{41}$ hoặc $SO_2R^{41}$;

$R^{38}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{38A}$; $R^{38A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{39}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{39A}$; $R^{39A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{40}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_8$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được

ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{40A}$; $R^{40A}$ xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{41}$ là $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$ hoặc $R^{45}$;

$R^{42}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{42A}$; $R^{42A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{43}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{43A}$; $R^{43A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{44}$ là $C_3$-$C_9$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_7$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{44A}$; $R^{44A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{45}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm thế $R^{46}$, $OR^{46}$, $NHR^{46}$, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{46}$ là $R^{47}$, $R^{48}$ hoặc $R^{49}$;

$R^{47}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{47A}$; $R^{47A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{48}$ là heteroaryl hoặc $R^{48A}$; $R^{48A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{49}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{49A}$; $R^{49A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các nhóm được ký hiệu là $R^2$ $R^3$ $R^4$, $R^6$, $R^{6C}$, $R^8$, $R^{8A}$ $R^9$, $R^{10}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$, $R^{23}$, $R^{24}$, $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$, $R^{28}$, $R^{29}$, $R^{30}$, $R^{34}$, $R^{36}$, $R^{38}$, $R^{39}$, $R^{40}$, $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$,

$R^{47}$, $R^{48}$, và $R^{49}$ độc lập không được thế, được thế hoặc được thế tiếp bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm nhóm độc lập được chọn từ nhóm thế $R^{50}$, $OR^{50}$, $SR^{50}$, $S(O)R^{50}$, $SO_2R^{50}$, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, $NH_2$, $NHR^{50}$, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{50}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{50}$, $SO_2N(R^{50})_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, 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 hoặc I;

$R^{50}$ là $R^{51}$, $R^{52}$, $R^{53}$ hoặc $R^{54}$;

$R^{51}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{51B}$; $R^{51B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{52}$ là heteroaryl;

$R^{53}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{53B}$;

trong đó $R^{53B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

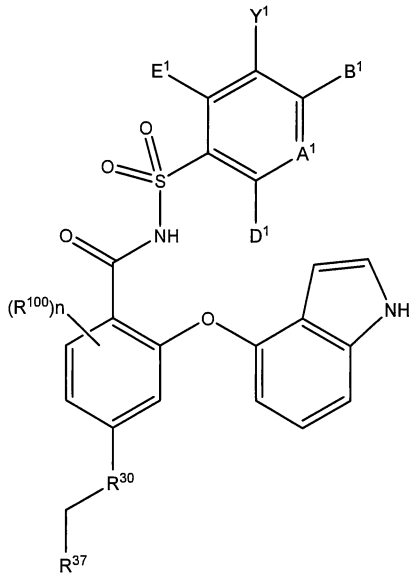
$R^{54}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm thế $R^{55}$, $OR^{55}$, $SR^{55}$, $S(O)R^{55}$, $SO_2R^{55}$, $NHR^{55}$, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{55}$, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $OCF_3$, $CF_2CF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{55}$ là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl hoặc $R^{56}$;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl không được thế hoặc được thế bằng $OCH_3$; và

$R^{56}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N.

Phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, hữu dụng làm chất ức chế chọn lọc các protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình, hợp chất này có công thức (III):




(III),

trong đó:

$R^{100}$ có ý nghĩa như được mô tả cho các nhóm thế trên $R^{26}$;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

$A^1$ là N hoặc $C(A^2)$;

một hoặc hai hoặc ba hoặc mỗi nhóm trong số $A^2$, $B^1$, $D^1$ và $E^1$ độc lập được chọn từ $R^1$, $OR^1$, $SR^1$, $S(O)R^1$, $SO_2R^1$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, $NHR^1$, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, $SO_2NHR^1$, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ và $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, và nhóm còn lại độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, CN, $CF_3$, C(O)OH, $C(O)NH_2$ và $C(O)OR^{1A}$; và

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

$R^1$ là $R^2$, $R^3$, $R^4$ hoặc $R^5$;

$R^{1A}$ là $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_6$-alkenyl hoặc $C_3$-$C_6$-alkynyl;

$R^2$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{2A}$; $R^{2A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^3$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc $R^{3A}$; $R^{3A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^4$ là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{4A}$; $R^{4A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^5$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm thế $R^6$, $R^7$, $OR^7$, $SR^7$, $S(O)R^7$, $SO_2R^7$, $NHR^7$, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^7$, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^6$ là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng OH, (O), $N_3$, CN, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br, I, $NH_2$, $NH(CH_3)$ hoặc $N(CH_3)_2$;

$R^7$ là $R^8$, $R^9$, $R^{10}$ hoặc $R^{11}$;

$R^8$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{8A}$;

$R^{8A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^9$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{9A}$; $R^{9A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{10}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{10A}$; $R^{10A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{11}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm thế $R^{12}$, $OR^{12}$, $NHR^{12}$,

$N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{12}$ là $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ hoặc $R^{16}$;

$R^{13}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{13A}$; $R^{13A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{14}$ là heteroaryl, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{14A}$; $R^{14A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{15}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{15A}$; $R^{15A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{16}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl;

$R^{17}$ là $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$ hoặc $R^{21}$;

$R^{18}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{18A}$; $R^{18A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{19}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{19A}$; $R^{19A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{20}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{20A}$; $R^{20A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{21}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{22}$, $OR^{22}$, $NHR^{22}$, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{22}$ là $R^{23}$, $R^{24}$ hoặc $R^{25}$;

$R^{23}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{23A}$; $R^{23A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{24}$ là heteroaren được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{24A}$; $R^{24A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{25}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{25A}$; $R^{25A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{30}$ là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{30A}$; $R^{30A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; mỗi nhóm này được thế bằng F, Cl, Br, I, $CH_2R^{37}$, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, $OR^{37}$, $SR^{37}$, $S(O)R^{37}$, $SO_2R^{37}$, $NHR^{37}$ hoặc $N(R^{32})R^{37}$;

$R^{31}$ và $R^{31A}$ độc lập là F, Cl, Br hoặc alkyl hoặc cùng là và là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl;

$R^{32}$ là $R^{33}$, $C(O)R^{33}$ hoặc $C(O)OR^{33}$;

$R^{33}$ là $R^{34}$ hoặc $R^{35}$;

$R^{34}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aryl, heteroaryl hoặc $R^{34A}$; $R^{34A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{35}$ là alkyl không được thế hoặc được thế bằng $R^{36}$;

$R^{36}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{36A}$; $R^{36A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{37}$ là $R^{38}$, $R^{39}$ hoặc $R^{40}$, mỗi nhóm này được thế bằng F, Cl, Br, I, $R^{41}$, $OR^{41}$, $NHR^{41}$, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, $SR^{41}$, $S(O)R^{41}$ hoặc $SO_2R^{41}$;

$R^{38}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{38A}$; $R^{38A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{39}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{39A}$; $R^{39A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{40}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_8$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{40A}$; $R^{40A}$ xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{41}$ là $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$ hoặc $R^{45}$;

$R^{42}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{42A}$; $R^{42A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{43}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{43A}$; $R^{43A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{44}$ là $C_3$-$C_9$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_7$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{44A}$; $R^{44A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{45}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{46}$, $OR^{46}$, $NHR^{46}$, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{46}$ là $R^{47}$, $R^{48}$ hoặc $R^{49}$;

$R^{47}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{47A}$; $R^{47A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{48}$ là heteroaryl hoặc $R^{48A}$; $R^{48A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{49}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O,

C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{49A}$; $R^{49A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các nhóm được ký hiệu là $R^2$ $R^3$ $R^4$, $R^6$, $R^{6C}$, $R^8$, $R^{8A}$ $R^9$, $R^{10}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$, $R^{23}$, $R^{24}$, $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$, $R^{28}$, $R^{29}$, $R^{30}$, $R^{34}$, $R^{36}$, $R^{38}$, $R^{39}$, $R^{40}$, $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$, $R^{47}$, $R^{48}$, và $R^{49}$ độc lập không được thế, được thế hoặc được thế tiếp bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{50}$, $OR^{50}$, $SR^{50}$, $S(O)R^{50}$, $SO_2R^{50}$, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, $NH_2$, $NHR^{50}$, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{50}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{50}$, $SO_2N(R^{50})_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, 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 hoặc I;

$R^{50}$ là $R^{51}$, $R^{52}$, $R^{53}$ hoặc $R^{54}$;

$R^{51}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{51B}$; $R^{51B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{52}$ là heteroaryl;

$R^{53}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{53B}$;

trong đó $R^{53B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

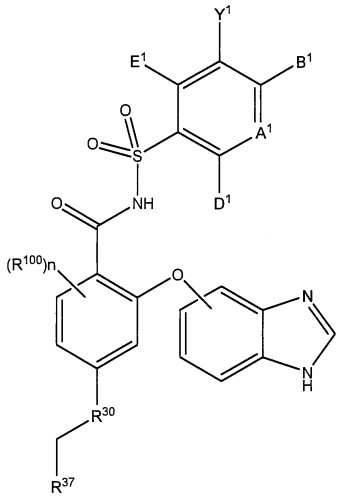
$R^{54}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{55}$, $OR^{55}$, $SR^{55}$, $S(O)R^{55}$, $SO_2R^{55}$, $NHR^{55}$, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{55}$, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $OCF_3$, $CF_2CF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{55}$ là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl hoặc $R^{56}$;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl không được thế hoặc được thế bằng $OCH_3$; và

$R^{56}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N.

Phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, hữu dụng làm chất ức chế chọn lọc của protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình, hợp chất này có công thức (IV):




(IV),

trong đó:

$R^{100}$ có ý nghĩa như được mô tả cho các nhóm thế trên $R^{26}$;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

$A^1$ là N hoặc $C(A^2)$;

một hoặc hai hoặc ba hoặc mỗi nhóm trong số $A^2$, $B^1$, $D^1$ và $E^1$ độc lập được chọn từ $R^1$, $OR^1$, $SR^1$, $S(O)R^1$, $SO_2R^1$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, $NHR^1$, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, $SO_2NHR^1$, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ và $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, và nhóm còn lại độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, CN, $CF_3$, C(O)OH, $C(O)NH_2$ và $C(O)OR^{1A}$; và

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

$R^1$ là $R^2$, $R^3$, $R^4$ hoặc $R^5$;

$R^{1A}$ là $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_6$-alkenyl hoặc $C_3$-$C_6$-alkynyl;

$R^2$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{2A}$; $R^{2A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^3$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc $R^{3A}$; $R^{3A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^4$ là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{4A}$; $R^{4A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^5$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^6$, $R^7$, $OR^7$, $SR^7$, $S(O)R^7$, $SO_2R^7$, $NHR^7$, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^7$, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^6$ là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng OH, (O), $N_3$, CN, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br, I, $NH_2$, $NH(CH_3)$ hoặc $N(CH_3)_2$;

$R^7$ là $R^8$, $R^9$, $R^{10}$ hoặc $R^{11}$;

$R^8$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{8A}$;

$R^{8A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^9$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{9A}$; $R^{9A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{10}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{10A}$; $R^{10A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{11}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{12}$, $OR^{12}$, $NHR^{12}$, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{12}$ là $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ hoặc $R^{16}$;

$R^{13}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{13A}$; $R^{13A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{14}$ là heteroaryl, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{14A}$; $R^{14A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{15}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{15A}$; $R^{15A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{16}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl;

$R^{17}$ là $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$ hoặc $R^{21}$;

$R^{18}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{18A}$; $R^{18A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{19}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{19A}$; $R^{19A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{20}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{20A}$; $R^{20A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{21}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{22}$, $OR^{22}$, $NHR^{22}$, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{22}$ là $R^{23}$, $R^{24}$ hoặc $R^{25}$;

$R^{23}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{23A}$; $R^{23A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{24}$ là heteroaren được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{24A}$; $R^{24A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{25}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{25A}$; $R^{25A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{30}$ là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{30A}$; $R^{30A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; mỗi nhóm này được thế bằng F, Cl, Br, I, $CH_2R^{37}$, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, $OR^{37}$, $SR^{37}$, $S(O)R^{37}$, $SO_2R^{37}$, $NHR^{37}$ hoặc $N(R^{32})R^{37}$;

$R^{31}$ và $R^{31A}$ độc lập là F, Cl, Br hoặc alkyl hoặc cùng là và là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl;

$R^{32}$ là $R^{33}$, $C(O)R^{33}$ hoặc $C(O)OR^{33}$;

$R^{33}$ là $R^{34}$ hoặc $R^{35}$;

$R^{34}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aryl, heteroaryl hoặc $R^{34A}$; $R^{34A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{35}$ là alkyl không được thế hoặc được thế bằng $R^{36}$;

$R^{36}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{36A}$; $R^{36A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{37}$ là $R^{38}$, $R^{39}$ hoặc $R^{40}$, mỗi nhóm này được thế bằng F, Cl, Br, I, $R^{41}$, $OR^{41}$, $NHR^{41}$, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, $SR^{41}$, $S(O)R^{41}$ hoặc $SO_2R^{41}$;

$R^{38}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{38A}$; $R^{38A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{39}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{39A}$; $R^{39A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{40}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_8$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{40A}$; $R^{40A}$ xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{41}$ là $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$ hoặc $R^{45}$;

$R^{42}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{42A}$; $R^{42A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{43}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{43A}$; $R^{43A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{44}$ là $C_3$-$C_9$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_7$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{44A}$; $R^{44A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{45}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{46}$, $OR^{46}$, $NHR^{46}$, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{46}$ là $R^{47}$, $R^{48}$ hoặc $R^{49}$;

$R^{47}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{47A}$; $R^{47A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{48}$ là heteroaryl hoặc $R^{48A}$; $R^{48A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{49}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{49A}$; $R^{49A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó được ký hiệu là $R^2$ $R^3$ $R^4$, $R^6$, $R^{6C}$, $R^8$, $R^{8A}$ $R^9$, $R^{10}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$, $R^{23}$, $R^{24}$, $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$, $R^{28}$, $R^{29}$, $R^{30}$, $R^{34}$, $R^{36}$, $R^{38}$, $R^{39}$, $R^{40}$, $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$, $R^{47}$, $R^{48}$, và $R^{49}$ độc lập không được thế, được thế hoặc được thế tiếp bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{50}$, $OR^{50}$, $SR^{50}$, $S(O)R^{50}$, $SO_2R^{50}$, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, $NH_2$, $NHR^{50}$, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{50}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{50}$, $SO_2N(R^{50})_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, 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 hoặc I;

$R^{50}$ là $R^{51}$, $R^{52}$, $R^{53}$ hoặc $R^{54}$;

$R^{51}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{51B}$; $R^{51B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{52}$ là heteroaryl;

$R^{53}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{53B}$;

trong đó $R^{53B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{54}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{55}$, $OR^{55}$, $SR^{55}$, $S(O)R^{55}$, $SO_2R^{55}$, $NHR^{55}$, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{55}$, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$,

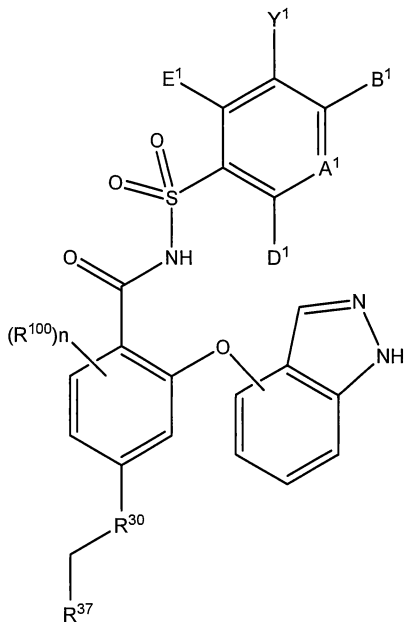
$NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $OCF_3$, $CF_2CF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{55}$ là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl hoặc $R^{56}$;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl không được thế hoặc được thế bằng $OCH_3$; và

$R^{56}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N.

Phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, hữu dụng làm chất ức chế chọn lọc của protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình, hợp chất này có công thức (V):




(V),

trong đó:

$R^{100}$ có ý nghĩa như được mô tả cho các nhóm thế trên $R^{26}$;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

$A^1$ là N hoặc $C(A^2)$;

một hoặc hai hoặc ba hoặc mỗi nhóm trong số $A^2$, $B^1$, $D^1$ và $E^1$ độc lập được chọn từ $R^1$, $OR^1$, $SR^1$, $S(O)R^1$, $SO_2R^1$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, $NHR^1$, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$,

$SO_2NHR^1$, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ và $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, và nhóm còn lại độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, CN, $CF_3$, C(O)OH, $C(O)NH_2$ và $C(O)OR^{1A}$; và

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

$R^1$ là $R^2$, $R^3$, $R^4$ hoặc $R^5$;

$R^{1A}$ là $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_6$-alkenyl hoặc $C_3$-$C_6$-alkynyl;

$R^2$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{2A}$; $R^{2A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^3$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc $R^{3A}$; $R^{3A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^4$ là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{4A}$; $R^{4A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^5$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^6$, $R^7$, $OR^7$, $SR^7$, $S(O)R^7$, $SO_2R^7$, $NHR^7$, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^7$, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^6$ là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng OH, (O), $N_3$, CN, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br, I, $NH_2$, $NH(CH_3)$ hoặc $N(CH_3)_2$;

$R^7$ là $R^8$, $R^9$, $R^{10}$ hoặc $R^{11}$;

$R^8$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{8A}$;

$R^{8A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^9$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{9A}$; $R^{9A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{10}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{10A}$; $R^{10A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{11}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{12}$, $OR^{12}$, $NHR^{12}$, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{12}$ là $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ hoặc $R^{16}$;

$R^{13}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{13A}$; $R^{13A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{14}$ là heteroaryl, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{14A}$; $R^{14A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{15}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{15A}$; $R^{15A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{16}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl;

$R^{17}$ là $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$ hoặc $R^{21}$;

$R^{18}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{18A}$; $R^{18A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{19}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{19A}$; $R^{19A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{20}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được

ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{20A}$; $R^{20A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{21}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ $R^{22}$, $OR^{22}$, $NHR^{22}$, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I các nhóm thế;

$R^{22}$ là $R^{23}$, $R^{24}$ hoặc $R^{25}$;

$R^{23}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{23A}$; $R^{23A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{24}$ là heteroaren được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{24A}$; $R^{24A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{25}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{25A}$; $R^{25A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{30}$ là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{30A}$; $R^{30A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; mỗi nhóm này được thế bằng F, Cl, Br, I, $CH_2R^{37}$, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, $OR^{37}$, $SR^{37}$, $S(O)R^{37}$, $SO_2R^{37}$, $NHR^{37}$ hoặc $N(R^{32})R^{37}$;

$R^{31}$ và $R^{31A}$ độc lập là F, Cl, Br hoặc alkyl hoặc cùng là và là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl;

$R^{32}$ là $R^{33}$, $C(O)R^{33}$ hoặc $C(O)OR^{33}$;

$R^{33}$ là $R^{34}$ hoặc $R^{35}$;

$R^{34}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aryl, heteroaryl hoặc $R^{34A}$; $R^{34A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{35}$ là alkyl không được thế hoặc được thế bằng $R^{36}$;

$R^{36}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{36A}$; $R^{36A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{37}$ là $R^{38}$, $R^{39}$ hoặc $R^{40}$, mỗi nhóm này được thế bằng F, Cl, Br, I, $R^{41}$, $OR^{41}$, $NHR^{41}$, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, $SR^{41}$, $S(O)R^{41}$ hoặc $SO_2R^{41}$;

$R^{38}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{38A}$; $R^{38A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{39}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{39A}$; $R^{39A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{40}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_8$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{40A}$; $R^{40A}$ xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{41}$ là $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$ hoặc $R^{45}$;

$R^{42}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{42A}$; $R^{42A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{43}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{43A}$; $R^{43A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{44}$ là $C_3$-$C_9$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_7$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{44A}$; $R^{44A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{45}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{46}$, $OR^{46}$, $NHR^{46}$, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{46}$ là $R^{47}$, $R^{48}$ hoặc $R^{49}$;

$R^{47}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{47A}$; $R^{47A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{48}$ là heteroaryl hoặc $R^{48A}$; $R^{48A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{49}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{49A}$; $R^{49A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó được ký hiệu là $R^2$ $R^3$ $R^4$, $R^6$, $R^{6C}$, $R^8$, $R^{8A}$ $R^9$, $R^{10}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$, $R^{23}$, $R^{24}$, $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$, $R^{28}$, $R^{29}$, $R^{30}$, $R^{34}$, $R^{36}$, $R^{38}$, $R^{39}$, $R^{40}$, $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$, $R^{47}$, $R^{48}$, và $R^{49}$ độc lập không được thế, được thế hoặc được thế tiếp bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{50}$, $OR^{50}$, $SR^{50}$, $S(O)R^{50}$, $SO_2R^{50}$, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, $NH_2$, $NHR^{50}$, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{50}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{50}$, $SO_2N(R^{50})_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, 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 hoặc I;

$R^{50}$ là $R^{51}$, $R^{52}$, $R^{53}$ hoặc $R^{54}$;

$R^{51}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{51B}$; $R^{51B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{52}$ là heteroaryl;

$R^{53}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{53B}$;

trong đó $R^{53B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{54}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{55}$, $OR^{55}$, $SR^{55}$, $S(O)R^{55}$, $SO_2R^{55}$, $NHR^{55}$, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{55}$, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $OCF_3$, $CF_2CF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{55}$ là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl hoặc $R^{56}$;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl không được thế hoặc được thế bằng $OCH_3$; và

$R^{56}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N.

Phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), công thức (III), công thức (IV), hoặc công thức (V) trong đó $A^1$ là $C(A^2)$; và $A^2$ là H.

Phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), công thức (III), công thức (IV), hoặc công thức (V) trong đó $A^1$ là $C(A^2)$; $A^2$ là H; và $B^1$ là $NHR^1$.

Phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), công thức (III), công thức (IV), hoặc công thức (V) trong đó $A^1$ là $C(A^2)$; $A^2$ là H; $B^1$ là $NHR^1$; và $D^1$ là H.

Phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), công thức (III), công thức (IV), hoặc công thức (V) trong đó $A^1$ là $C(A^2)$; $A^2$ là H; $B^1$ là $NHR^1$;$D^1$ là H; và $E^1$ là H.

Phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II), công thức (III), công thức (IV), hoặc công thức (V) trong đó $A^1$ là $C(A^2)$; $A^2$ là H; $B^1$ là $NHR^1$;$D^1$ là H; $E^1$ là H; và $Y^1$ là $NO_2$.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm để điều trị ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư tủy xương, ung thư cổ, bệnh bạch cầu lymphô mạn tính, ung thư ruột kết-trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô nang, khối u ác tính dạng bạch huyết nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, ung thư miệng, ung thư buồng trứng, ung

thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lá lách, chế phẩm này chứa tá dược và lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó.

Phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối dược dụng của nó để điều trị ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư tủy xương, ung thư cổ, bệnh bạch cầu lympho mãn tính, ung thư ruột kết-trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u lympho nang, khối u ác tính dạng bạch huyết nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, ung thư miệng, ung thư buồng trứng, non-ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lá lách.

**Mô tả chi tiết sáng chế**

Các nhóm khác nhau nên trong đây được thể hiện bằng các ký hiệu (chữ cái viết hoa với số và/hoặc ký tự chữ cái viết bên trên) và được nêu các phương án cụ thể.

Điều đó có nghĩa được hiểu là các hóa trị thích hợp được giữ đối với tất cả các gốc và các dạng kết hợp của nó, các gốc hóa trị một có nhiều hơn một nguyên tử được vẽ từ trái qua phải và được gắn thông qua các đầu bên trái của chúng, và các gốc hóa trị hai cũng được vẽ từ trái qua phải.

Cũng có nghĩa được hiểu là phương án cụ thể của một gốc biến thiên ở đây có thể giống hoặc khác với phương án cụ thể khác có cùng ký hiệu xác định.

Thuật ngữ "alkenyl" sử dụng ở đây, có nghĩa là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh chứa từ 2 đến 10 cacbon và chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Thuật ngữ "$C_x$-$C_y$ alkyl" có nghĩa là mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, chứa x đến y nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "$C_3$-$C_6$ alkenyl" có nghĩa là nhóm alkenyl chứa 3-6 nguyên tử cacbon. Ví dụ cụ thể về alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, buta-2,3-dienyl, etenyl, 2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, 3-butenyl, 4-pentenyl, 5-hexenyl, 2-heptenyl, 2-metyl-1-heptenyl, và 3-dexenyl.

Thuật ngữ "alkenylen" có nghĩa là nhóm hóa trị hai có nguồn gốc từ hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Thuật ngữ "$C_x$-$C_y$ alkylen" có nghĩa là nhóm hóa trị hai có nguồn

gốc từ mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ đại diện của alkenylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -CH=CH- và -$CH_2$CH=CH-.

Thuật ngữ "alkyl" sử dụng ở đây, có nghĩa là mạch hydrocacbon bão hòa thẳng hoặc phân nhánh, chứa từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "$C_X$-$C_y$ alkyl" có nghĩa là hydrocacbon bão hòa mạch thẳng hoặc phân nhánh, chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ "$C_1$-$C_6$ alkyl" có nghĩa là hydrocacbon bão hòa mạch thẳng hoặc phân nhánh, chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ đại diện về alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, 3-metylhexyl, 2,2-dimetylpentyl, 2,3-dimetylpentyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, và n-dexyl.

Thuật ngữ "alkylen" có nghĩa là nhóm hóa trị hai có nguồn gốc từ mạch hydrocacbon bão hòa thẳng hoặc phân nhánh, có 1 đến 10 nguyên tử cacbon, ví dụ, từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "$C_X$-$C_y$ alkylen" có nghĩa là nhóm hóa trị hai có nguồn gốc từ hydrocacbon bão hòa, mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ "$C_2$-$C_6$ alkylen" có nghĩa là hydrocacbon bão hòa chứa mạch thẳng hoặc phân nhánh, từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ đại diện của alkylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -$CH_2$-, -$CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, và -$CH_2CH(CH_3)CH_2$-.

Thuật ngữ "alkynyl" sử dụng ở đây, có nghĩa nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Thuật ngữ "$C_x$-$C_y$ alkynyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ "$C_3$-$C_6$ alkynyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết cacbon-cacbon. Ví dụ đại diện của alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetylenyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 3-butynyl, 2-pentynyl, và 1-butynyl.

Thuật ngữ "alkynylen", sử dụng ở đây, có nghĩa là gốc hóa trị hai có nguồn gốc từ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh, chứa từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon.

Thuật ngữ "aryl" sử dụng ở đây, có nghĩa phenyl.

Thuật ngữ "gốc vòng", sử dụng ở đây, có nghĩa benzen, phenyl, phenylen, xycloalkan, xycloalkyl, xycloalkylen, xycloalken, xycloalkenyl, xycloalkenylen, xycloalkyn, xycloalkynyl, xycloalkynylen, heteroaren, heteroaryl, heteroxycloalkan, heteroxycloalkyl, heteroxycloalken, heteroxycloalkenyl và spiroalkyl.

Thuật ngữ "xycloalkylen" hoặc xycloalkyl" hoặc "xycloalkan" sử dụng ở đây, có nghĩa là hệ vòng hydrocacbon đơn vòng hoặc có cầu. Xycloalkyl đơn vòng là hệ vòng carboxyclic chứa 3 đến 10 nguyên tử cacbon, không có dị nguyên tử và không có liên kết đôi nào. Ví dụ về các hệ vòng đơn vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xycloоctyl. Vòng đơn vòng có thể chứa một hoặc hai cầu alkylen, mỗi cầu bao gồm một, hai hoặc ba nguyên tử cacbon, mỗi cầu nối hai nguyên tử cacbon không liền kề của hệ vòng. Ví dụ đại diện của các hệ vòng xycloalkyl có cầu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bixyclo[3.1.1]heptan, bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[2.2.2]octan, bixyclo[3.2.1]octan, bixyclo[3.2.2]nonan, bixyclo[3.3.1]nonan, bixyclo[4.2.1]nonan, trixyclo[3.3.1,$0^{3,7}$]nonan (octahydro-2,5-metanopentalen hoặc noradamantan), và trixyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decan (adamantan). Xycloalkyl đơn vòng và có cầu có thể được gắn với gốc phân tử ban đầu qua nguyên tử có thể thế bất kỳ nằm trong hệ vòng.

Thuật ngữ "xycloalkenylen", hoặc "xycloalkenyl" hoặc "xycloalken" sử dụng ở đây, có nghĩa là hệ vòng hydrocacbon đơn vòng hoặc có cầu. Xycloalkenyl đơn vòng có 4 đến 10 nguyên tử cacbon và không có dị nguyên tử. Hệ vòng bốn cạnh có một liên kết đôi, hệ vòng năm hoặc sáu cạnh có một hoặc hai liên kết đôi, hệ vòng bảy hoặc tám cạnh có một, hai hoặc ba liên kết đôi, và vòng chín hoặc mười cạnh có một, hai, ba hoặc bốn liên kết đôi. Ví dụ đại diện của nhóm xycloalkenyl đơn vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, và xycloоctenyl. Vòng xycloalkenyl đơn vòng có thể chứa một hoặc hai liên kết cầu alkylen, mỗi liên kết cầu này bao gồm một, hai hoặc ba nguyên tử cacbon, mỗi liên kết cầu nối hai nguyên tử cacbon không liền kề của hệ vòng. Ví dụ đại diện của nhóm xycloalkenyl có cầu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bixyclo[2.2.1]hept-2-en, 4,5,6,7-tetrahydro-3aH-inden, octahydronaphtalenyl, và 1,6-dihydro-pentalen. Xycloalkenyl đơn vòng hoặc có cầu có thể được gắn với gốc phân tử ban đầu qua nguyên tử có thể được thế bất kỳ nằm trong hệ vòng.

Thuật ngữ "xycloalkyn", hoặc "xycloalkynyl", hoặc "xycloalkynylen", sử dụng ở đây, có nghĩa là hệ vòng hydrocacbon đơn vòng hoặc có cầu. Xycloalkynyl đơn vòng có tám nguyên tử cacbon hoặc nhiều hơn, không có dị nguyên tử, và một hoặc nhiều liên kết ba. Vòng xycloalkynyl đơn vòng có thể chứa một hoặc hai liên kết cầu alkylen, mỗi liên kết cầu bao gồm một, hai hoặc ba nguyên tử cacbon, mỗi liên kết cầu nối hai nguyên tử cacbon không liền kề của hệ vòng. Xycloalkynyl đơn vòng hoặc có cầu có thể được gắn với gốc phân tử ban đầu qua nguyên tử có thể được thế bất kỳ nằm trong hệ vòng.

Thuật ngữ "heteroaren", hoặc "heteroaryl", hoặc "heteroarylen", sử dụng ở đây, có nghĩa là vòng thơm năm cạnh hoặc sáu cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều nguyên tử độc lập được chọn từ lưu huỳnh, nitơ hoặc oxy. Các heteroaren theo sáng chế được nối qua các nguyên tử liền nhau bất kỳ trong nhân, sao cho duy trì được hóa trị thích hợp. Ví dụ đại diện của heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furanyl (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furan-2-yl), imidazolyl (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1H-imidazol-1-yl), isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, 1,3-oxazolyl, pyridinyl (ví dụ pyridin-4-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl), pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, 1,3-thiazolyl, thienyl (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thien-2-yl, thien-3-yl), triazolyl, và triazinyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkan", hoặc "heteroxycloalkyl", hoặc "heteroxycloalkylen", sử dụng ở đây, có nghĩa là vòng đơn vòng hoặc có cầu, ba, bốn, năm, sáu, bảy, hoặc tám cạnh chứa ít nhất một dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S và không có liên kết đôi. Heteroxycloalkan đơn vòng hoặc có cầu được nối với gốc phân tử ban đầu qua nguyên tử cacbon có thể được thế bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ có thể thế bất kỳ nằm trong vòng. Dị nguyên tử nitơ và lưu huỳnh trong các vòng dị vòng tùy chọn có thể được oxy hóa và các nguyên tử nitơ tùy chọn có thể được chuyển thành bậc bốn. Ví dụ đại diện của nhóm heteroxycloalkan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 8-azabixyclo[3.2.1]octan, 3-azabixyclo[3.2.2]nonan, morpholinyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, dioxolanyl, tetrahydrofuranyl, thiomorpholinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrothienyl, tetrahydrothiopyranyl, oxetanyl, piperazinyl, imidazolidinyl, azetidin, azepanyl, aziridinyl, diazepanyl, dithiolanyl, dithianyl, isoxazolidinyl, isothiazolidinyl, oxadiazolidinyl, oxazolidinyl, pyrazolidinyl, tetrahydrothienyl, thiadiazolidinyl, thiazolidinyl, thiomorpholinyl, trithianyl, và trithianyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalken", hoặc "heteroxycloalkenyl" hoặc "heteroxycloalkenylen" sử dụng ở đây, có nghĩa là vòng đơn vòng hoặc có cầu, ba, bốn, năm, sáu, bảy hoặc tám cạnh chứa ít nhất một dị nguyên tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S và một hoặc nhiều liên kết đôi. Heteroxycloalken đơn vòng hoặc có cầu được nối với gốc phân tử ban đầu qua nguyên tử cacbon có thể thế bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ bất kỳ có thể thế nằm trong vòng. Dị nguyên tử nitơ và lưu huỳnh trong vòng dị vòng tùy chọn có thể được oxy hóa và các nguyên tử nitơ tùy chọn có thể được chuyển thành bậc bốn. Ví dụ đại diện của nhóm heteroxycloalken bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,4,5,6-tetrahydropyridazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, dihydropyranyl, imidazolinyl, isothiazolinyl, oxadiazolinyl, isoxazolinyl, oxazolinyl, pyranyl, pyrazolinyl, pyrolinyl, thiadiazolinyl, thiazolinyl, và thiopyranyl.

Thuật ngữ "phenylen", sử dụng ở đây, có nghĩa là gốc hóa trị 2 được hình thành bằng cách loại nguyên tử hydro từ phenyl.

Thuật ngữ "spiroalkyl", sử dụng ở đây, có nghĩa là alkylen, cả hai đầu của nó được gắn với cùng nguyên tử cacbon và ví dụ là $C_2$-spiroalkyl, $C_3$-spiroalkyl, $C_4$-spiroalkyl, $C_5$-spiroalkyl, $C_6$-spiroalkyl, $C_7$-spiroalkyl, $C_8$-spiroalkyl, $C_9$-spiroalkyl và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "spiroheteroalkyl", sử dụng ở đây, có nghĩa là spiroalkyl có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N.

Thuật ngữ "spiroheteroalkenyl", sử dụng ở đây, có nghĩa là spiroalkenyl có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập được thay thế bằng O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N và cũng có nghĩa là spiroalkenyl có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH được thay thế bằng N.

Thuật ngữ, "spiroxyclo", sử dụng ở đây, có nghĩa là hai nhóm thế trên cùng một nguyên tử cacbon, chúng cùng với nguyên tử cacbon mà nó gắn vào, tạo thành nhân xycloalkan, heteroxycloalkan, xycloalken, hoặc heteroxycloalken.

Thuật ngữ "$C_2$-$C_5$-spiroalkyl", sử dụng ở đây, có nghĩa là $C_2$-spiroalkyl, $C_3$-spiroalkyl, $C_4$-spiroalkyl, và $C_5$-spiroalkyl.

Thuật ngữ "$C_2$-spiroalkyl", sử dụng ở đây, có nghĩa là et-1,2-ylen, cả hai đầu của nó thay thế cho các nguyên tử hydo của cùng gốc $CH_2$.

Thuật ngữ "$C_3$-spiroalkyl", sử dụng ở đây, có nghĩa là prop-1,3-ylen, cả hai đầu của nó thay thế cho các nguyên tử hydro của cùng gốc $CH_2$.

Thuật ngữ "$C_4$-spiroalkyl", sử dụng ở đây, có nghĩa là but-1,4-ylen, cả hai đầu của nó thay thế cho các nguyên tử hydro của cùng gốc $CH_2$.

Thuật ngữ "$C_5$-spiroalkyl", sử dụng ở đây, có nghĩa là pent-1,5-ylen, cả hai đầu của nó thay thế cho các nguyên tử hydro của cùng gốc $CH_2$.

Thuật ngữ "$C_6$-spiroalkyl", sử dụng ở đây, có nghĩa là hex-1,6-ylen, cả hai đầu của nó thay thế cho các nguyên tử hydro của cùng gốc $CH_2$.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ NH", sử dụng ở đây, có nghĩa là tricloetoxycarbonyl, tribromoetoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, para-nitrobenzylcarbonyl, ortho-bromobenzyloxycarbonyl, cloaxetyl, dicloaxetyl, tricloaxetyl, trifloaxetyl, phenylaxetyl, formyl, axetyl, benzoyl, tert-amyloxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, para-metoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimetoxybenzyl-oxycarbonyl, 4-(phenylazo)benzyloxycarbonyl, 2-furfuryl-oxycarbonyl, diphenylmetoxycarbonyl, 1,1-dimetylpropoxy-carbonyl, isopropoxycarbonyl, phtaloyl, sucxinyl, alanyl, leuxyl, 1-adamantyloxycarbonyl, 8-quinolyloxycarbonyl, benzyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl, 2-nitrophenylthio, metansulfonyl, para-toluensulfonyl, N,N-dimetylaminometylen, benzyliden, 2-hydroxybenzyliden, 2-hydroxy-5-clobenzyliden, 2-hydroxy-1-naphtyl-metylen, 3-hydroxy-4-pyridylmetylen, xyclohexyliden, 2-etoxycarbonylxyclohexyliden, 2-etoxycarbonylxyclopentyliden, 2-axetylxyclohexyliden, 3,3-dimetyl-5-oxyxyclo-hexyliden, diphenylphosphoryl, dibenzylphosphoryl, 5-metyl-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-yl-metyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, và triphenylsilyl.

Thuật ngữ " nhóm bảo vệ C(O)OH", sử dụng ở đây, có nghĩa là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, 1,1-dimetylpropyl, n-butyl, tert-butyl, phenyl, naphtyl, benzyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl, para-nitrobenzyl, para-metoxybenzyl, bis(para-metoxyphenyl)metyl, axetylmetyl, benzoylmetyl, para-nitrobenzoylmetyl,

para-bromobenzoylmetyl, para-metansulfonylbenzoylmetyl, 2-tetrahydropyranyl 2-tetrahydrofuranyl, 2,2,2-triclo-etyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, axetoxymetyl, propionyloxymetyl, pivaloyloxymetyl, phtalimidometyl, sucxinimidometyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, metoxymetyl, metoxyetoxymetyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, benzyloxymetyl, metylthiometyl, 2-metylthioetyl, phenylthiometyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 3-metyl-3-butenyl, alyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dietylisopropylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, diphenylmetylsilyl, và tert-butylmetoxyphenylsilyl.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ OH hoặc SH", sử dụng ở đây, có nghĩa là benzyloxycarbonyl, 4-nitrobenzyloxycarbonyl, 4-bromobenzyloxycarbonyl, 4-metoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimetoxybenzyloxycarbonyl, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, 1,1-dimetylpropoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, isobutyloxycarbonyl, diphenylmetoxycarbonyl, 2,2,2-tricloetoxycarbonyl, 2,2,2-tribromoetoxycarbonyl, 2-(trimetylsilyl)etoxycarbonyl, 2-(phenylsulfonyl)etoxycarbonyl, 2-(triphenylphosphonio)etoxycarbonyl, 2-furfuryloxycarbonyl, 1-adamantyloxycarbonyl, vinyloxycarbonyl, alyloxycarbonyl, S-benzylthiocarbonyl, 4-etoxy-1-naphtyloxycarbonyl, 8-quinolyloxycarbonyl, axetyl, formyl, cloaxetyl, dicloaxetyl, tricloaxetyl, trifloaxetyl, metoxyaxetyl, phenoxyaxetyl, pivaloyl, benzoyl, metyl, tert-butyl, 2,2,2-tricloetyl, 2-trimetylsilyletyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 3-metyl-3-butenyl, alyl, benzyl (phenylmetyl), para-metoxybenzyl, 3,4-dimetoxybenzyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, metoxymetyl, metylthiometyl, benzyloxymetyl, 2-metoxyetoxymetyl, 2,2,2-triclo-etoxymetyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, 1-etoxyetyl, metansulfonyl, para-toluensulfonyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dietylisopropylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, diphenylmetylsilyl, và tert-butylmetoxyphenylsilyl.

Hợp chất

Các đồng phân hình học có thể tồn tại trong hợp chất. Hợp chất theo sáng chế có thể chứa liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc liên kết đôi cacbon-nitơ trong cấu hình E hoặc Z, trong đó thuật ngữ "E" là các nhóm thế bậc cao hơn nằm trên các phía đối diện của liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc liên kết đôi cacbon-nitơ và thuật ngữ "Z" là các nhóm

thế bậc cao hơn nằm ở cùng một bên của liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc liên kết đôi cacbon-nitơ như được xác định bởi quy tắc ưu tiên Cahn-Ingold-Prelog. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp các đồng phân "E" và "Z". Các nhóm thế quanh xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được ký hiệu là cấu hình cis hoặc trans. Hơn nữa, sáng chế bao gồm các đồng phân khác nhau và hỗn hợp của chúng thu được từ việc loại bỏ các nhóm thế quanh hệ vòng adamantan. Hai nhóm thế quanh một vòng đơn nằm trong hệ vòng adamantan được ký hiệu là cấu hình tương đối Z hoặc E. Ví dụ, xem C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2758-2760 và E. L. Eliel, và S.H. Wilen. (1994) *Stereochemistry of Organic Compound.* New York, NY: John Wiley & Sons, Inc.

Hợp chất theo sáng chế chứa nguyên tử cacbon được thế bất đối trong cấu hình R hoặc S, trong đó thuật ngữ "R" và "S" như được định nghĩa bởi IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Hợp chất có nguyên tử cacbon được thế bất đối với các lượng tương đương của cấu hình R và S là raxemic tại các nguyên tử cacbon này. Các nguyên tử với lượng dư của một cấu hình so với cấu hình còn lại được ký hiệu cấu hình có mặt với lượng cao hơn, tốt hơn là với lượng hơn 85%-90%, tốt hơn nữa là lượng vượt hơn 95%-99%, và tốt hơn nữa là lượng hơn 99%. Theo đó, sáng chế bao gồm các hỗn hợp raxemic, các đồng phân lập thể tương đối và tuyệt đối, và hỗn hợp các đồng phân lập thể tương đối và tuyệt đối.

Hợp chất theo sáng chế chứa các gốc NH, C(O)OH, OH hoặc SH có thể được gắn vào đó các gốc tạo thành tiền chất. Các gốc tạo thành tiền chất bị loại đi bởi các quy trình chuyển hóa và giải phóng hợp chất có hydroxyl, amino hoặc axit carboxylic tự do *in vivo*. Tiền chất này hữu dụng để điều chỉnh các đặc tính dược động học của hợp chất như tính tan và/hoặc tính kỵ nước, khả năng hấp thu trong đường dạ dày – ruột, sinh khả dụng, sự thấm vào mô, và tốc độ thanh thải.

Hợp chất được đánh dấu hoặc được làm giàu đồng vị

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng được đánh dấu hoặc làm giàu đồng vị chứa một hoặc nhiều nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối được tìm thấy nhiều nhất trong tự nhiên. Đồng vị có thể là đồng vị hoạt động phóng xạ hoặc không hoạt động phóng xạ. Đồng vị của các nguyên tử

như hydro, cacbon, phospho, lưu huỳnh, florua, clorua, và iodua bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, $^{2}H$, $^{3}H$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{15}N$, $^{18}O$, $^{32}P$, $^{35}S$, $^{18}F$, $^{36}Cl$, và $^{125}I$. Hợp chất chứa các đồng vị khác của chúng và/hoặc các nguyên tử khác cũng nằm nằm trong phạm vi của sáng chế.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất được đánh dấu đồng vị chứa đồng vị đơteri ($^{2}H$), triti ($^{3}H$) hoặc $^{14}C$. Hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp chung đã biết rõ với các chuyên gia trong lĩnh vực này. Hợp chất được đánh dấu đồng vị như vậy co thể được điều chế dễ dàng bằng cách tiến hành các quy trình được bộc lộ trong ví dụ thực hiện sáng chế ở đây và Sơ đồ phản ứng bằng cách thế chất phản ứng đánh dấu đồng vị có sẵn cho chất phản ứng chưa đánh dấu. Trong một số trường hợp, hợp chất này có thể được xử lý bằng các chất phản ứng đánh dấu đồng vị để trao đổi nguyên tử bình thường bằng đồng vị của nó, ví dụ, hydro thay bằng đơteri có thể được trao đổi bằng tác dụng của axit đơteric như $D_2SO_4/D_2O$. Ngoài các quy trình liên quan trên và các chất trung gian được bộc lộ, ví dụ, trong: 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); công bố PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; Patent Mỹ số 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; và Đơn Patent Mỹ số 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; và 20090082471.

Hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất chuẩn để xác định hiệu quả của chất ức chế Bcl-2 trong các thử nghiệm gắn kết. Đồng vị chứa hợp chất được sử dụng trong nghiên cứu dược học để nghiên cứu profil chuyển hóa *in vivo* của hợp chất bằng cách đánh giá cơ chế hoạt động và con đường chuyển hóa của hợp chất gốc không đánh dấu đồng vị (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Các nghiên cứu chuyển hóa như vậy là quan trọng trong việc xây dựng các dược chất điều trị an toàn, hiệu quả, hoặc do hợp chất hoạt động *in vivo* sử dụng cho bệnh nhân hoặc do các chất chuyển hóa tạo thành từ hợp chất gốc chứng tỏ là độc hoặc là chất sinh ung thư (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).

Ngoài ra, đồng vị không hoạt động phóng xạ chứa dược chất, như dược chất đoteri hóa gọi là "các dược chất nặng", có thể được sử dụng để điều trị các bệnh và các tình trạng bệnh liên quan đến hoạt tính Bcl-2. Việc gia tăng lượng của một đồng vị có trong một hợp chất cao hơn mật độ tự nhiên của nó được gọi là làm giàu. Ví dụ về lượng làm giàu bao gồm từ khoảng 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, đến khoảng 100% mol. Sự thay thế lên đến khoảng 15% của số nguyên tử bình thường bằng một đồng vị nặng là có hiệu quả và được duy trì trong giai đoạn vài ngày đến hàng tuần ở động vật có vú, bao gồm thú gặm nhấm và chó, với tác dụng phụ quan sát thấy tối thiểu (Czajka D M và Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84: 770; Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci 1960 84: 736; Czakja D M et al., Am. J. Physiol. 1961 201: 357). Sự thay thế nhanh chóng cao ở mức 15%-23% trong dịch thể của người bằng đoteri được phát hiện thấy là không gây ra độc tế bào (Blagojevic N et al. trong "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G và Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp.125-134; Diabetes Metab. 23: 251 (1997)).

Việc đánh dấu đồng vị ổn định của dược chất có thể thay đổi đặc tính lý – hóa của nó như pKa và độ tan trong lipit. Các hiệu quả và biến đổi này có thể ảnh hưởng đến đáp ứng dược động học của phân tử dược chất nếu sự thế đồng vị ảnh hưởng đến khu vực liên quan đến tương tác phối tử-thụ thể. Trong khi một số đặc tính vật lý của phân tử đánh dấu đồng vị bền là khác với chất không đánh dấu, đặc tính hóa học và sinh học là giống nhau, trừ một điều quan trọng: do khối lượng tăng lên của đồng vị nặng, liên kết bất kỳ liên quan đến đồng vị nặng và nguyên tử khác sẽ mạnh hơn cùng một liên kết giữa đồng vị nhẹ và nguyên tử này. Do đó, việc gắn đồng vị tại vị trí chuyển hóa hoặc biến đổi enzym sẽ làm chậm các phản ứng theo cách thay đổi một cách hiệu nghiệm profil dược động học hoặc hiệu quả tương đối của hợp chất không có đồng vị.

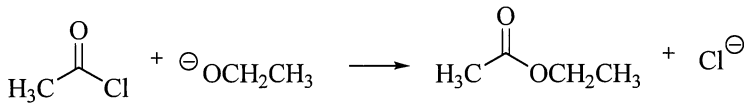
Amit, este và tiền chất

Tiền chất là các dẫn xuất của dược chất hoạt động được thiết kế để cải thiện một số đặc tính sinh học hoặc vật lý đã xác định, không mong muốn. Các đặc tính vật lý thường là tính tan (tính tan trong nước hoặc lipit quá cao hoặc không đủ) hoặc độ ổn định tương đối, trong khi các đặc tính sinh học cần cải thiện bao gồm chuyển hóa quá nhanh hoặc độ sinh khả dụng kém mà chính nó có thể liên quan đến đặc điểm lý – hóa.

Tiền chất thường được điều chế bằng cách: a) tạo thành este, bán este, cacbonat este, nitrat este, amit, axit hydroxamic, carbamat, imin, bazơ Mannich, và enamin của dược chất hoạt động, b) tạo chức cho dược chất với các nhóm azo, glycosit, peptit, và các nhóm chức khác, c) sử dụng các các dạng polyme, muối, phức, phosphoramit, axetal, hemiaxetal, và ketal của dược chất. Ví dụ, xem Andrejus Korolkovas`s, "Essentials of Medicinal Chemistry", John Wiley-Interscience Publications, John Wiley và Sons, New York (1988), pp. 97-118.

Các este có thể được điều chế từ các chất có công thức (I) chứa hoặc là nhóm hydroxyl hoặc nhóm carboxy bằng các phương pháp thông thường đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này. Các phản ứng đặc trưng của các hợp chất này là phản ứng thế thay thế một trong các dị nguyên tử bởi nguyên tử khác, ví dụ:

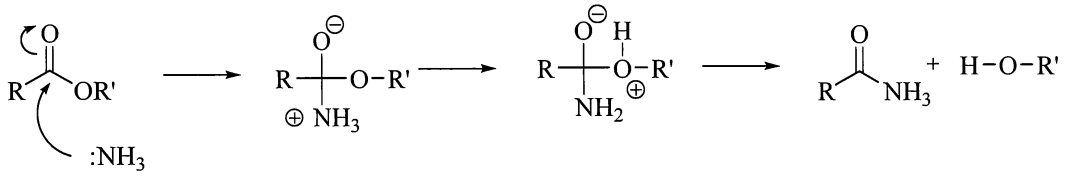
Sơ đồ 1



Axyl clorua Alkoxit Este

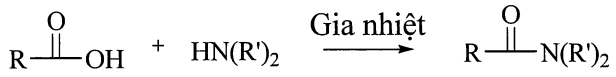
Amit có thể được điều chế từ các chất có công thức (I) chứa hoặc là nhóm amin hoặc nhóm carboxy theo cách tương tự. Các este cũng có thể phản ứng với amin hoặc amoni tạo thành amit.

Sơ đồ 2



Cách khác để tạo thành amit từ hợp chất có công thức (I) là gia nhiệt axit carboxylic và amin cùng với nhau.

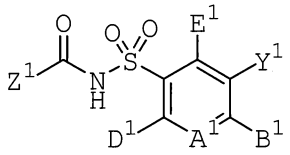
Sơ đồ 3



trong Sơ đồ 2 và 3 ở trên, R và R' độc lập là cơ chất có công thức (I), alkyl hoặc hydro

Các nhóm thích hợp đối với nhóm $A^1$, $B^1$, $D^1$, $E^1$, $Y^1$, và $Z^1$ trong hợp chất có công thức (I) được lựa chọn một cách độc lập. Các phương án mô tả của bản mô tả này có thể được kết hợp. Sự kết hợp như vậy được dự tính và nằm trong phạm vi của bản mô tả. Ví dụ, dự tính là các phương án dành cho nhóm $A^1$, $B^1$, $D^1$, $E^1$, $Y^1$, và $Z^1$ có thể kết hợp với các phương án được xác định đối với nhóm $A^1$, $B^1$, $D^1$, $E^1$, $Y^1$, và $Z^1$ bất kỳ khác.

Sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng, hữu dụng làm chất ức chế chọn lọc một hoặc nhiều protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình trong họ protein này, hợp chất này có công thức (I):



(I),

trong đó $A^1$ là N hoặc $C(A^2)$;

một hoặc hai hoặc ba hoặc mỗi nhóm trong số $A^2$, $B^1$, $D^1$ và $E^1$ độc lập được chọn từ $R^1$, $OR^1$, $SR^1$, $S(O)R^1$, $SO_2R^1$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, $NHR^1$, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, $SO_2NHR^1$, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ hoặc $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, và nhóm còn lại độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, CN, $CF_3$, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$; và

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

hoặc

$B^1$ và $Y^1$, cùng với các nguyên tử mà nó gắn vào, là imidazol hoặc triazol; và

một hoặc hai hoặc mỗi nhóm trong số các nhóm $A^2$, $D^1$ và $E^1$ độc lập được chọn từ $R^1$, $OR^1$, $SR^1$, $S(O)R^1$, $SO_2R^1$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, $NHR^1$, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NHC(O)NHR^1$, $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$, $SO_2NHR^1$, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ hoặc $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, và nhóm còn lại độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, $CF_3$, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

$R^1$ là $R^2$, $R^3$, $R^4$ hoặc $R^5$;

$R^{1A}$ là $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_6$-alkenyl hoặc $C_3$-$C_6$-alkynyl;

$R^2$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{2A}$; $R^{2A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^3$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc $R^{3A}$; $R^{3A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^4$ là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{4A}$; $R^{4A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^5$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^6$, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, $R^7$, $OR^7$, $SR^7$, $S(O)R^7$, $SO_2R^7$, $NHR^7$, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^7$, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^6$ là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng OH, (O), $N_3$, CN, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br, I, $NH_2$, $NH(CH_3)$ hoặc $N(CH_3)_2$;

$R^{6A}$ và $R^{6B}$ độc lập được chọn từ alkyl hoặc, cùng với N mà nó gắn vào, $R^{6C}$;

$R^{6C}$ là aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, pyrolidin-1-yl hoặc piperidin-1-yl, mỗi nhóm này có một gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH;

$R^7$ là $R^8$, $R^9$, $R^{10}$ hoặc $R^{11}$;

$R^8$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{8A}$;

$R^{8A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^9$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{9A}$; $R^{9A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{10}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{10A}$; $R^{10A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{11}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{12}$, $OR^{12}$, $NHR^{12}$, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{12}$ là $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ hoặc $R^{16}$;

$R^{13}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{13A}$; $R^{13A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{14}$ là heteroaryl, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{14A}$; $R^{14A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{15}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{15A}$; $R^{15A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{16}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl;

$R^{17}$ là $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$ hoặc $R^{21}$;

$R^{18}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{18A}$; $R^{18A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{19}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{19A}$; $R^{19A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{20}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được

ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{20A}$; $R^{20A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{21}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{22}$, $OR^{22}$, $NHR^{22}$, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{22}$ là $R^{23}$, $R^{24}$ hoặc $R^{25}$;

$R^{23}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{23A}$; $R^{23A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{24}$ là heteroaren được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{24A}$; $R^{24A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{25}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{25A}$; $R^{25A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$Z^1$ là $R^{26}$ hoặc $R^{27}$, mỗi nhóm này được thế bằng $R^{28}$, $R^{29}$ hoặc $R^{30}$, mỗi nhóm này được thế bằng F, Cl, Br, I, $CH_2R^{37}$, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, $OR^{37}$, $SR^{37}$, $S(O)R^{37}$, $SO_2R^{37}$, $NHR^{37}$ hoặc $N(R^{32})R^{37}$;

$R^{26}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren hoặc heteroaren;

$R^{27}$ là heteroaren được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren hoặc heteroaren;

$R^{28}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{28A}$; $R^{28A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken

$R^{29}$ là heteroaryl hoặc $R^{29A}$; $R^{29A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{30}$ là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH,

$CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{30A}$; $R^{30A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{31}$ và $R^{31A}$ độc lập là hoặc cùng là F, Cl, Br hoặc alkyl và là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl;

$R^{32}$ là $R^{33}$, $C(O)R^{33}$ hoặc $C(O)OR^{33}$;

$R^{33}$ là $R^{34}$ hoặc $R^{35}$;

$R^{34}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aryl, heteroaryl hoặc $R^{34A}$; $R^{34A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{35}$ là alkyl không được thế hoặc được thế bằng $R^{36}$;

$R^{36}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{36A}$; $R^{36A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{37}$ là $R^{38}$, $R^{39}$ hoặc $R^{40}$, mỗi nhóm này được thế bằng F, Cl, Br, I, $R^{41}$, $OR^{41}$, $NHR^{41}$, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, $SR^{41}$, $S(O)R^{41}$ hoặc $SO_2R^{41}$;

$R^{38}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{38A}$; $R^{38A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{39}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{39A}$; $R^{39A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{40}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_8$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{40A}$; $R^{40A}$ xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{41}$ là $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$ hoặc $R^{45}$;

$R^{42}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{42A}$; $R^{42A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{43}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{43A}$; $R^{43A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{44}$ là $C_3$-$C_9$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_7$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{44A}$; $R^{44A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{45}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{46}$, $OR^{46}$, $NHR^{46}$, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{46}$ là $R^{47}$, $R^{48}$ hoặc $R^{49}$;

$R^{47}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{47A}$; $R^{47A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{48}$ là heteroaryl hoặc $R^{48A}$; $R^{48A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{49}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{49A}$; $R^{49A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các gốc ký hiệu là $R^{26}$ và $R^{27}$ còn được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ $R^{50A}$, $OR^{50A}$, $SR^{50A}$, $S(O)R^{50A}$, $SO_2R^{50A}$ hoặc $NHR^{50A}$,

$R^{50A}$ là $R^{51A}$, $R^{52A}$, $R^{53A}$ hoặc $R^{54A}$;

$R^{51A}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc $R^{51AA}$,

trong đó $R^{51AA}$ là xycloalkan, xycloalken hoặc heteroxycloalkan heteroxycloalken,

$R^{52A}$ là heteroaryl;

$R^{53A}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl; mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{53AA}$;

trong đó $R^{53AA}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{54A}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{55AA}$, $OR^{55AA}$, $SR^{55AA}$, $S(O)R^{55AA}$, $SO_2R^{55AA}$, $NHR^{55AA}$, $N(R^{55AA})_2$, $C(O)R^{55AA}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55AA}$, $NHC(O)R^{55AA}$, $NHSO_2R^{55AA}$, $NHC(O)OR^{55AA}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{55AA}$, $SO_2N(R^{55AA})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55AA}$, OH, (O), C(O)OH, (O), $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $OCF_3$, $CF_2CF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{55AA}$ là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl hoặc heteroaryl, hoặc $R^{56A}$;

$R^{56A}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N;

trong đó các nhóm được ký hiệu là $R^2$ $R^3$ $R^4$, $R^6$, $R^{6C}$, $R^8$, $R^{8A}$ $R^9$, $R^{10}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$, $R^{23}$, $R^{24}$, $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$, $R^{28}$, $R^{29}$, $R^{30}$, $R^{34}$, $R^{36}$, $R^{38}$, $R^{39}$, $R^{40}$, $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$, $R^{47}$, $R^{48}$, và $R^{49}$ độc lập không được thế, được thế hoặc được thế tiếp bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{50}$, $OR^{50}$, $SR^{50}$, $S(O)R^{50}$, $SO_2R^{50}$, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, $NH_2$, $NHR^{50}$, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{50}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{50}$, $SO_2N(R^{50})_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, 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 hoặc I;

$R^{50}$ là $R^{51}$, $R^{52}$, $R^{53}$ hoặc $R^{54}$;

$R^{51}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{51B}$; $R^{51B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{52}$ là heteroaryl;

$R^{53}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{53B}$;

trong đó $R^{53B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{54}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{55}$, $OR^{55}$, $SR^{55}$, $S(O)R^{55}$, $SO_2R^{55}$, $NHR^{55}$, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{55}$, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $OCF_3$, $CF_2CF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{55}$ là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl hoặc $R^{56}$; và

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl không được thế hoặc được thế bằng $OCH_3$; và

$R^{56}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

trong đó $A^1$ là N hoặc $C(A^2)$;

một hoặc hai hoặc ba hoặc mỗi nhóm trong số $A^2$, $B^1$, $D^1$ và $E^1$ độc lập được chọn từ $R^1$, $OR^1$, $SR^1$, $S(O)R^1$, $SO_2R^1$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, $NHR^1$, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, $SO_2NHR^1$, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ hoặc $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, và nhóm còn lại độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, CN, $CF_3$, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$; và

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

hoặc

$B^1$ và $Y^1$, cùng với các nguyên tử mà nó gắn vào, là imidazol hoặc triazol; và

một hoặc hai hoặc mỗi nhóm trong số các nhóm $A^2$, $D^1$ và $E^1$ độc lập được chọn từ $R^1$, $OR^1$, $SR^1$, $S(O)R^1$, $SO_2R^1$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, $NHR^1$, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NHC(O)NHR^1$, $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$, $SO_2NHR^1$, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ hoặc $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, và nhóm còn lại độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, $CF_3$, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

$R^1$ là $R^2$, $R^3$, $R^4$ hoặc $R^5$;

$R^{1A}$ là $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_6$-alkenyl hoặc $C_3$-$C_6$-alkynyl;

$R^2$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{2A}$; $R^{2A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^3$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc $R^{3A}$; $R^{3A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^4$ là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{4A}$; $R^{4A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^5$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^6$, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, $R^7$, $OR^7$, $SR^7$, $S(O)R^7$, $SO_2R^7$, $NHR^7$, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^7$, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, (O), $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^6$ là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng OH, (O), $N_3$, CN, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br, I, $NH_2$, $NH(CH_3)$ hoặc $N(CH_3)_2$;

$R^{6A}$ và $R^{6B}$ độc lập được chọn từ alkyl hoặc, cùng với N mà nó gắn vào, $R^{6C}$;

$R^{6C}$ là aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, pyrolidin-1-yl hoặc piperidin-1-yl, mỗi nhóm này có một gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH;

$R^7$ là $R^8$, $R^9$, $R^{10}$ hoặc $R^{11}$;

$R^8$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{8A}$;

$R^{8A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^9$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{9A}$; $R^{9A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{10}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{10A}$; $R^{10A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{11}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ $R^{12}$, $OR^{12}$, $NHR^{12}$, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I các nhóm thế;

$R^{12}$ là $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ hoặc $R^{16}$;

$R^{13}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{13A}$; $R^{13A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{14}$ là heteroaryl, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{14A}$; $R^{14A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{15}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{15A}$; $R^{15A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{16}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl;

$R^{17}$ là $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$ hoặc $R^{21}$;

$R^{18}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{18A}$; $R^{18A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{19}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{19A}$; $R^{19A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{20}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{20A}$; $R^{20A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{21}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ $R^{22}$, $OR^{22}$, $NHR^{22}$, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I các nhóm thế;

$R^{22}$ là $R^{23}$, $R^{24}$ hoặc $R^{25}$;

$R^{23}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{23A}$; $R^{23A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{24}$ là heteroaren được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{24A}$; $R^{24A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{25}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{25A}$; $R^{25A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$Z^1$ là $R^{26}$ hoặc $R^{27}$, mỗi nhóm này được thế bằng $R^{28}$, $R^{29}$ hoặc $R^{30}$, mỗi nhóm này được thế bằng F, Cl, Br, I, $CH_2R^{37}$, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, $OR^{37}$, $SR^{37}$, $S(O)R^{37}$, $SO_2R^{37}$, $NHR^{37}$ hoặc $N(R^{32})R^{37}$;

$R^{26}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren hoặc heteroaren;

$R^{27}$ là heteroaren được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren hoặc heteroaren;

$R^{28}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{28A}$; $R^{28A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken

$R^{29}$ là heteroaryl hoặc $R^{29A}$; $R^{29A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{30}$ là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{30A}$; $R^{30A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{31}$ và $R^{31A}$ độc lập là hoặc cùng là F, Cl, Br hoặc alkyl và là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl;

$R^{32}$ là $R^{33}$, $C(O)R^{33}$ hoặc $C(O)OR^{33}$;

$R^{33}$ là $R^{34}$ hoặc $R^{35}$;

$R^{34}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aryl, heteroaryl hoặc $R^{34A}$; $R^{34A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{35}$ là alkyl không được thế hoặc được thế bằng $R^{36}$;

$R^{36}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{36A}$; $R^{36A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{37}$ là $R^{38}$, $R^{39}$ hoặc $R^{40}$, mỗi nhóm này được thế bằng F, Cl, Br, I, $R^{41}$, $OR^{41}$, $NHR^{41}$, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, $SR^{41}$, $S(O)R^{41}$ hoặc $SO_2R^{41}$;

$R^{38}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{38A}$; $R^{38A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{39}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{39A}$; $R^{39A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{40}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_8$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được

thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{40A}$; $R^{40A}$ xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{41}$ là $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$ hoặc $R^{45}$;

$R^{42}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{42A}$; $R^{42A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{43}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{43A}$; $R^{43A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{44}$ là $C_3$-$C_9$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_7$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{44A}$; $R^{44A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{45}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{46}$, $OR^{46}$, $NHR^{46}$, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{46}$ là $R^{47}$, $R^{48}$ hoặc $R^{49}$;

$R^{47}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{47A}$; $R^{47A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{48}$ là heteroaryl hoặc $R^{48A}$; $R^{48A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{49}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{49A}$; $R^{49A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các gốc ký hiệu là $R^{26}$ và $R^{27}$ còn được thế bằng $OR^{50A}$;

$R^{50A}$ là $R^{51A}$;

$R^{51A}$ là phenyl được ngưng tụ với heteroaren;

trong đó được ký hiệu là $R^2$ $R^3$ $R^4$, $R^6$, $R^{6C}$, $R^8$, $R^{8A}$ $R^9$, $R^{10}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$, $R^{23}$, $R^{24}$, $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$, $R^{28}$, $R^{29}$, $R^{30}$, $R^{34}$, $R^{36}$, $R^{38}$, $R^{39}$, $R^{40}$, $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$, $R^{47}$, $R^{48}$, và $R^{49}$ độc lập không được thế, được thế hoặc được thế tiếp bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{50}$, $OR^{50}$, $SR^{50}$, $S(O)R^{50}$, $SO_2R^{50}$, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, $NH_2$, $NHR^{50}$, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{50}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{50}$, $SO_2N(R^{50})_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, 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 hoặc I;

$R^{50}$ là $R^{51}$, $R^{52}$, $R^{53}$ hoặc $R^{54}$;

$R^{51}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{51B}$; $R^{51B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{52}$ là heteroaryl;

$R^{53}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{53B}$;

trong đó $R^{53B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{54}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{55}$, $OR^{55}$, $SR^{55}$, $S(O)R^{55}$, $SO_2R^{55}$, $NHR^{55}$, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{55}$, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $OCF_3$, $CF_2CF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{55}$ là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl hoặc $R^{56}$; và

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl không được thế hoặc được thế bằng $OCH_3$; và

$R^{56}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N.

Sáng chế cũng đề xuất các phương án sau đây về hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án trong công thức (I), $A^1$ là N hoặc $C(A^2)$;

một hoặc hai hoặc ba hoặc mỗi nhóm trong số $A^2$, $B^1$, $D^1$ và $E^1$ độc lập được chọn từ $R^1$, $OR^1$, $SR^1$, $SO_2R^1$, $NHR^1$, $N(R^1)_2$, hoặc $C(O)NHR^1$, và nhóm còn lại độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, hoặc I;

$Y^1$ là H, CN, $NO_2$, F, Cl, Br, I, $CF_3$, $R^{17}$, $NHC(O)R^{17}$, hoặc $C(O)NH_2$;

$R^1$ là $R^2$, $R^3$, $R^4$ hoặc $R^5$;

$R^2$ là phenyl;

$R^3$ là heteroaryl;

$R^4$ là xycloalkyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với $R^{4A}$; $R^{4A}$ là xycloalkan;

$R^5$ là alkyl, hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^6$, $R^7$, $OR^7$, $SR^7$, $SO_2R^7$, $N(R^7)_2$, OH, CN, $CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^6$ là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl;

$R^7$ là $R^8$, $R^9$, $R^{10}$ hoặc $R^{11}$;

$R^8$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với $R^{8A}$;

$R^{8A}$ là heteroxycloalkan;

$R^9$ là heteroaryl;

$R^{10}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N;

$R^{11}$ là alkyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm thế $OR^{12}$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{12}$ là $R^{16}$;

$R^{16}$ là alkyl;

$R^{17}$ là $R^{19}$ hoặc $R^{21}$;

$R^{19}$ là heteroaryl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{19A}$; $R^{19A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{21}$ là alkynyl;

$Z^1$ là $R^{26}$, mỗi nhóm này được thế bằng $R^{30}$, mỗi nhóm này được thế bằng F, Cl, Br, I, $CH_2R^{37}$, hoặc $CH(R^{31})(R^{37})$;

$R^{26}$ là phenyl;

$R^{30}$ là xycloalkyl, mỗi nhóm này có hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng NH;

$R^{31}$ và $R^{31A}$ độc lập là alkyl;

$R^{37}$ là $R^{38}$, $R^{39}$ hoặc $R^{40}$, mỗi gốc được thế bằng F, Cl, Br, I, $NHR^{41}$, hoặc $R^{41}$;

$R^{38}$ là phenyl;

$R^{39}$ là heteroaryl;

$R^{40}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_8$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH;

$R^{41}$ là $R^{42}$, $R^{43}$, hoặc $R^{44}$;

$R^{42}$ là phenyl;

$R^{43}$ là heteroaryl;

$R^{44}$ là $C_3$-$C_9$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_7$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm này được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với $R^{44A}$; $R^{44A}$ là xycloalkan;

trong đó gốc này đặc trưng bởi $R^{26}$ còn được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ $R^{50A}$, $OR^{50A}$, $SR^{50A}$, $S(O)R^{50A}$, $SO_2R^{50A}$ hoặc $NHR^{50A}$;

$R^{50A}$ là $R^{51A}$, $R^{52A}$ hoặc $R^{54A}$;

$R^{51A}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc $R^{51AA}$;

trong đó $R^{51AA}$ là heteroxycloalkan;

$R^{52A}$ là heteroaryl;

$R^{54A}$ là alkyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ $R^{55AA}$, hoặc $OR^{55AA}$;

$R^{55AA}$ là phenyl;

trong đó các nhóm được ký hiệu là $R^2$ $R^3$ $R^4$, $R^6$, $R^{6C}$, $R^8$, $R^{8A}$ $R^9$, $R^{10}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$, $R^{23}$, $R^{24}$, $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$, $R^{28}$, $R^{29}$, $R^{30}$, $R^{34}$, $R^{36}$, $R^{38}$, $R^{39}$, $R^{40}$, $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$, $R^{47}$, $R^{48}$, và $R^{49}$ độc lập không được thế, được thế hoặc được thế tiếp bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{50}$, $OR^{50}$, $SR^{50}$, $S(O)R^{50}$, $SO_2R^{50}$, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $NH_2$, $NHR^{50}$, $SO_2NH_2$, OH, (O), CN, $CF_3$, $OCF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{50}$ là $R^{51}$, $R^{52}$, hoặc $R^{54}$;

$R^{51}$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{51B}$; $R^{51B}$ là heteroxycloalkan;

$R^{52}$ là heteroaryl;

$R^{53}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ O, và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N;

$R^{54}$ là alkyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^{55}$, $OR^{55}$, $N(R^{55})_2$, OH, CN, F, Cl, Br hoặc I; và

$R^{55}$ là alkyl hoặc phenyl;

trong đó alkyl không được thế hoặc được thế bằng $OCH_3$; và

$R^{56}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ độc lập không được thay thế hoặc được thay thế bằng nhóm được chọn từ NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N.

Theo một phương án trong công thức (I), $A^1$ là N. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $A^1$ là $C(A^2)$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $A^1$ là $C(A^2)$, và $A^2$ là H.

Theo một phương án trong công thức (I), $B^1$ là $R^1$, $OR^1$, $SR^1$, $SO_2R^1$, $NHR^1$, $N(R^1)_2$, hoặc $C(O)NHR^1$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $B^1$ là $NHR^1$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $B^1$ là $NHR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, và $A^2$ là H. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $B^1$ là $OR^1$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $B^1$ là $OR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, và $A^2$ là H.

Theo một phương án trong công thức (I), $D^1$ và $E^1$ là H. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $B^1$ là $NHR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, và $D^1$ và $E^1$ là H. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $B^1$ là $OR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, và $D^1$ và $E^1$ là H.

Theo một phương án trong công thức (I), $Y^1$ là H, CN, $NO_2$, F, Cl, Br, I, $CF_3$, $R^{17}$, $NHC(O)R^{17}$, hoặc $C(O)NH_2$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $Y^1$ là $NO_2$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $Y^1$ là Cl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $B^1$ là $NHR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, $D^1$ và $E^1$ là H, và $Y^1$ là $NO_2$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $B^1$ là $OR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, $D^1$ và $E^1$ là H, và $Y^1$ là Cl.

Theo một phương án trong công thức (I), $R^1$ là $R^2$, $R^3$, $R^4$ hoặc $R^5$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^1$ là $R^2$, và $R^2$ là phenyl.

Theo một phương án trong công thức (I), $R^1$ là $R^3$, và $R^3$ là heteroaryl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^3$ là triazolyl.

Theo một phương án trong công thức (I), $R^1$ là $R^4$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là xycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là xyclohexyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là heteroxycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là 8-azabixyclo[3.2.1]octan, azetidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrolidinyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, hoặc tetrahydrothiophenyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^1$ là $R^4$,

và $R^4$ là heteroxycloalkenyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là tetrahydropyridazinyl.

Theo một phương án trong công thức (I), $R^1$ là $R^5$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl hoặc alkynyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl không được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^6$, $R^7$, $OR^7$, $SR^7$, $SO_2R^7$, $N(R^7)_2$, OH, CN, $CF_3$, F, Cl, Br hoặc I. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl được thế bằng $R^7$.

Theo một phương án trong công thức (I), $R^7$ là $R^8$, $R^9$, $R^{10}$ hoặc $R^{11}$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^7$ là $R^8$, và $R^8$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với $R^{8A}$, và $R^{8A}$ là heteroxycloalkan. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^7$ là $R^8$, và $R^8$ là phenyl không được ngưng tụ. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^7$ là $R^9$, và $R^9$ là heteroaryl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^7$ là $R^9$, và $R^9$ là furanyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-oxadiazoyl, 1,2,5-oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrolyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiophenyl, triazinyl hoặc 1,2,3-triazolyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^7$ là $R^9$, và $R^9$ là pyridinyl, thiazolyl, imidazoyl, và 1,2,3-triazolyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là $C_6$ hoặc $C_{10}$-xycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là xyclohexyl hoặc adamantanyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, tetrahydro-2H-pyranyl, 1,2-dihydropyridinyl, pyranyl, pyridin-1(H)-yl, pyrolidinyl, oxetanyl, thiomorpholinyl, imidazolidinyl, tetrahydrothiophenyl, dioxolanyl, tetrahydrothiopyranyl, dioxanyl, hoặc tetrahydrofuranyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, tetrahydro-2H-pyranyl, 1,2-dihydropyridinyl, pyrolidinyl, oxetanyl, thiomorpholinyl, imidazolidinyl, tetrahydrothiophenyl, dioxolanyl, tetrahydrothiopyranyl, dioxanyl, hoặc tetrahydrofuranyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl không được thế hoặc được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong

công thức (I), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl không được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $OR^{12}$, F, Cl, Br hoặc I. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^7$ là $R^{11}$, $R^{11}$ là alkyl được thế bằng $OR^{12}$, $R^{12}$ là $R^{16}$, và $R^{16}$ là alkyl.

Theo một phương án trong công thức (I), $R^{17}$ là $R^{19}$ hoặc $R^{21}$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^{17}$ là $R^{19}$, và $R^{19}$ là heteroaryl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^{17}$ là $R^{19}$, và $R^{19}$ là thiazolyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^{17}$ là $R^{21}$, và $R^{21}$ là alkynyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $R^{17}$ là $R^{21}$, và $R^{21}$ là etynyl.

Phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I là 4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit; benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxy-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(benzyloxy)-4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(2-phenyletoxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(phenylthio)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(phenylthio)-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(phenylthio)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(phenylsulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(phenylsulfinyl)benzamit;

2-benzyl-4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

2-benzyl-4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

2-benzyl-4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(2-phenyletyl)benzamit;

2-(benzylamino)-4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

2-anilino-4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

2-anilino-4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-metoxy-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-5-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-5-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-pyrolidin-1-yletyl)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-xyclopentylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)-3-isobutylpiperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(2,4-dioxo-3-azabixyclo(3.2,0)hept-3-yl)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(4-metyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(3,3-dimetyl-2-oxoazetidin-1-yl)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxy-N-((2-(2-piperidin-1-yletoxy)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-((((1-etylpyrolidin-2-yl)metyl)amino)carbonyl)-4-metoxyphenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1-naphtyloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-naphtyloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(2-naphtyloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-naphtyloxy)-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(quinolin-7-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(quinolin-6-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(isoquinolin-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(isoquinolin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(quinolin-6-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-6-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(isoquinolin-7-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(isoquinolin-7-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-metoxyphenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-metylphenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamit;

N-((3-((clo(diflo)metyl)sulfonyl)-4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)phenyl)sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-metoxyphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4,4-dimetyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4,4-dimetyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4,4-dimetyl-2-(3-(triflometyl)phenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(3-flophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-flophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

N-((3-((clo(diflo)metyl)sulfonyl)-4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(phenoxymetyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(pyridin-3-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-3-yloxy)-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(((1R)-3-(dimetylamino)-1-((phenylthio)metyl)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(pyridin-4-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(pyridin-3-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(pyridin-4-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)(metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(((1-metylpiperidin-4-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-xyano-4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(isopropyl(metyl)amino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(3-(dimetylamino)propoxy)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(3-(dimetylamino)propoxy)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-(((1-metylpiperidin-4-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-(((1-metylpiperidin-4-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(3-(dimetylamino)propoxy)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(((4-(dimetylamino)-1-metylpiperidin-4-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-1,1'-biphenyl-2-carboxamit;

5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-1,1'-biphenyl-2-carboxamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(3-piperidin-1-ylpropoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(3-(dimetylamino)propoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxy-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(3-piperidin-1-ylpropoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxy-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(3-(dimetylamino)propoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxy-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxy-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxy-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-3-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-3-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-pyrolidin-1-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-(diisopropylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2,3-dihydro-1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclooct-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclopent-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclooct-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclopent-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((2-(dimetylamino)etyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((4-(dimetylamino)butyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((1-(phenylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((1-(quinolin-8-ylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxy-N-((4-((1-(phenylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxy-N-((4-((1-(quinolin-8-ylsulfonyl)piperidin-4-yl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(((1S)-3-(dimetylamino)-1-thien-2-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((thien-2-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxy-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)etyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)etyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(2-naphtyloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((2-(2-oxopyridin-1(2H)-yl)etyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((2-(pyridin-2-yloxy)etyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((2-pyridin-4-yletyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-xyano-4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1*H*-indol-5-yloxy)-*N*-((3-nitro-4-((1-tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1*H*-indol-5-yloxy)-*N*-((4-((4-metylpiperazin-1-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-(1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl)piperazin-1-yl)-2-(1*H*-indol-4-yloxy)-*N*-((3-nitro-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

*N*-((4-(((4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1*H*-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-hydroxy-1-metylpiperidin-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-3-flo-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-3-flo-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-hydroxy-1-metylpiperidin-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

N-[(4-{[(3S,4R)-1-benzyl-3-hydroxypiperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

N-[(4-{[(4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[1-(2-metoxyetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[1-(2-metoxyetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-[4-({4'-clo-3-[3-(dimetylamino)propyl]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-{4-[(4'-clo-4-morpholin-4-yl-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-[4-({4'-clo-3-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dietylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dimetylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dietylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-[4-({4'-clo-3-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(dimetylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

N-({4-[(2-aminoxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-[4-({4'-clo-4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(4,4,4-triflobutyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[2-(4-hydroxy-1-metylpiperidin-4-yl)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[4'-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(xyclopropylmetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(4,4,4-triflobutyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[4'-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(1-morpholin-4-ylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-2-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(3S)-1-metylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(3-flopropyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-[(4-{[(4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-hydroxy-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-({1-[2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl]piperidin-4-yl}amino)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(metylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[4-(metylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-morpholin-4-ylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-[(4-{[(1-aminoxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[(1R)-1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[(1S)-1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(xyclohexylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(morpholin-4-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[4-(morpholin-4-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metoxyxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxopiperidin-1-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(2-pyridin-4-yletyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-morpholin-4-yl-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(4-metoxypiperidin-1-yl)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-pyrolidin-1-ylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(3-oxopiperazin-1-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-[4-({4'-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-(triflometyl)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)etyl]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(3-oxopiperazin-1-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metyl-5-oxopyrolidin-3-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(piperidin-1-ylamino)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(piperidin-1-ylamino)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1,3-thiazol-5-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(2-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(triflometoxy)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[3-(metylsulfonyl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(2-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(triflometoxy)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2,2-difloetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4,4-difloxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]carbonyl}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(2-tetrahydro-2H-pyran-4-yletoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[3-(metylsulfonyl)propoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-metoxypropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-metoxypropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-xyanoetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-xyanoetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(3R)-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[Cis-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-triflopropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-triflopropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-({5-bromo-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-(metylamino)-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-{[5-bromo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6-isopropoxypyridin-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-5-(1,3-thiazol-2-yl)pyridin-3-yl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(2-metoxyetyl)amino]carbonyl}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

N-({4-[(1-axetylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

N-({4-[(1-axetylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[4'-clo-5-(triflometyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[4'-clo-5-(triflometyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-{4-[(5-tert-butyl-4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[(5-tert-butyl-4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-{[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]carbonyl}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-({5-bromo-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

benzyl 4-({[4-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-nitrophenyl]amino}metyl)piperidin-1-carboxylat;

N-{[3-(aminocarbonyl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4'-clo-5-(triflometyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[(5-tert-butyl-4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

N-{[5-bromo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-5-(1,3-thiazol-2-yl)pyridin-3-yl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-xyano-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-xyano-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3,3-dimetylbutyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1S)-1-(hydroxymetyl)-3-metylbutyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R)-1-(hydroxymetyl)-2-metylpropyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metoxyphenyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

N-[(4-{[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[3-(2-oxopyrolidin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-hydroxyphenyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

N-{[4-({2-[4-(aminosulfonyl)phenyl]etyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(1S)-1-phenyletyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

N-({2-clo-5-flo-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]thio}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]thio}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(metylsulfonyl)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[4-(metylsulfonyl)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(2-morpholin-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylbut-2-ynyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-etynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(2-morpholin-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-hydroxy-4-metoxyphenyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2,3-dihydro-1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(pyridin-3-ylamino)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(pyridin-3-ylamino)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(pyridin-3-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

Trans-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(2,2-difloetyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-flo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

Trans-N-({5-clo-6-[(4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-[(5-clo-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(xyanometyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetylglyxyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(4-oxetan-3-ylmorpholin-2-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

N-{[5-clo-6-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}oxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-flo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit;

N-{[5-clo-6-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}metoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-({5-clo-6-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1-metylpiperidin-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({(2R)-4-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]morpholin-2-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

N-[(4-{[(4-axetylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(metylsulfonyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-({4-flo-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(2-tetrahydrofuran-2-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyanoxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-({5-clo-6-[(4,4-difloxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-*N*-{[5-xyano-6-(2-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1*H*-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(1R,5S)-8-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxy-4-(4-{(3-phenylpropanoyl)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3.1.1]hept-3-yl]amino}piperidin-1-yl)benzamit;

N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxy-4-(4-{(3-phenylpropanoyl)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3.1.1]hept-3-yl]amino}piperidin-1-yl)benzamit;

N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxy-4-(4-{(3-phenylpropyl)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3.1.1]hept-3-yl]amino}piperidin-1-yl)benzamit;

N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxy-4-(4-{(3-phenylpropyl)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3.1.1]hept-3-yl]amino}piperidin-1-yl)benzamit;

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]amino}benzyl)piperazin-1-yl]-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]amino}benzyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-{4-[2-(3-azabixyclo[3.2.2]non-3-yl)benzyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-{4-[2-(3-azabixyclo[3.2.2]non-3-yl)benzyl]piperazin-1-yl}-2-phenoxy-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[2-(3-azabixyclo[3.2.2]non-3-yl)benzyl]piperazin-1-yl}-2-phenoxy-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[2-(3-azabixyclo[3.2.2]non-3-yl)benzyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-4,7-metanoinden-5-yl]benzyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

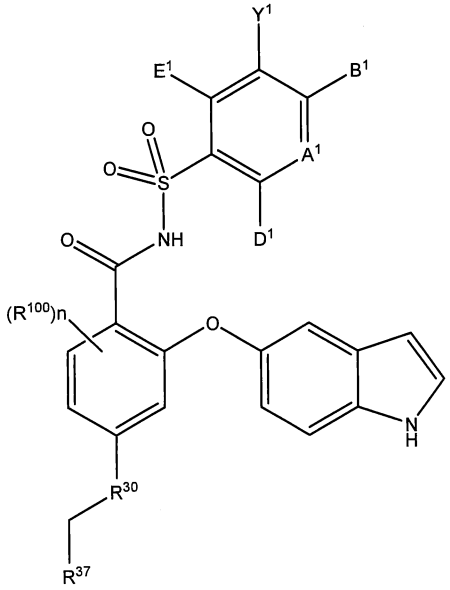
4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-ylmetyl]thien-2-yl}benzyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-ylmetyl]thien-2-yl}benzyliden)piperidin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

4-[4-(3-{5-[(1R,5S)-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-ylmetyl]thien-2-yl}benzyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit;

và muối dược dụng của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II):



(II)

và muối dược dụng của nó,

trong đó $A^1$, $B^1$, $D^1$, $E^1$, $Y^1$, $R^{30}$, và $R^{37}$ là như được mô tả ở đây với công thức (I), n là 0, 1, 2, hoặc 3; phần mô tả về số nhóm thế nằm trên $R^{26}$, và $R^{100}$ như được mô tả cho các nhóm thế trên $R^{26}$.

Theo một phương án trong công thức (II), $A^1$ là N. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $A^1$ là $C(A^2)$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $A^1$ là $C(A^2)$, và $A^2$ là H.

Theo một phương án trong công thức (II), $B^1$ là $R^1$, $OR^1$, $SR^1$, $SO_2R^1$, $NHR^1$, $N(R^1)_2$, hoặc $C(O)NHR^1$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $B^1$ là $NHR^1$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $B^1$ là $NHR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, và $A^2$ là H. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $B^1$ là $OR^1$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $B^1$ là $OR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, và $A^2$ là H.

Theo một phương án trong công thức (II), $D^1$ và $E^1$ là H. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $B^1$ là $NHR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, và $D^1$ và $E^1$ là H. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $B^1$ là $OR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, và $D^1$ và $E^1$ là H.

Theo một phương án trong công thức (II), $Y^1$ là H, CN, $NO_2$, F, Cl, Br, I, $CF_3$, $R^{17}$, $NHC(O)R^{17}$, hoặc $C(O)NH_2$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức

(II), $Y^1$ là $NO_2$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $B^1$ là $NHR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, $D^1$ và $E^1$ là H, và $Y^1$ là $NO_2$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $Y^1$ là Cl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $B^1$ là $OR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, $D^1$ và $E^1$ là H, và $Y^1$ là Cl.

Theo một phương án trong công thức (II), $R^1$ là $R^2$, $R^3$, $R^4$ hoặc $R^5$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^1$ là $R^2$, và $R^2$ là phenyl.

Theo một phương án trong công thức (II), $R^1$ là $R^3$, và $R^3$ là heteroaryl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^3$ là triazolyl.

Theo một phương án trong công thức (II), $R^1$ là $R^4$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là xycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là xyclohexyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là heteroxycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là 8-azabixyclo[3.2.1]octan, azetidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrolidinyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, hoặc tetrahydrothiophenyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là heteroxycloalkenyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là tetrahydropyridazinyl.

Theo một phương án trong công thức (II), $R^1$ là $R^5$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl hoặc alkynyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl không được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^6$, $R^7$, $OR^7$, $SR^7$, $SO_2R^7$, $N(R^7)_2$, OH, CN, $CF_3$, F, Cl, Br hoặc I. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl được thế bằng $R^7$.

Theo một phương án trong công thức (II), $R^7$ là $R^8$, $R^9$, $R^{10}$ hoặc $R^{11}$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^7$ là $R^8$, và $R^8$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với $R^{8A}$, và $R^{8A}$ là heteroxycloalkan. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^7$ là $R^8$, và $R^8$ là phenyl không được ngưng tụ. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^7$ là $R^9$, và $R^9$ là heteroaryl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^7$ là $R^9$, và $R^9$ là furanyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-oxadiazoyl, 1,2,5-oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl,

pyrazolyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrolyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiophenyl, triazinyl hoặc 1,2,3-triazolyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^7$ là $R^9$, và $R^9$ là pyridinyl, thiazolyl, imidazoyl, và 1,2,3-triazolyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là $C_6$ hoặc $C_{10}$-xycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là xyclohexyl hoặc adamantanyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, tetrahydro-2H-pyranyl, 1,2-dihydropyridinyl, pyranyl, pyridin-1(H)-yl, pyrolidinyl, oxetanyl, thiomorpholinyl, imidazolidinyl, tetrahydrothiophenyl, dioxolanyl, tetrahydrothiopyranyl, dioxanyl, hoặc tetrahydrofuranyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, tetrahydro-2H-pyranyl, 1,2-dihydropyridinyl, pyrolidinyl, oxetanyl, thiomorpholinyl, imidazolidinyl, tetrahydrothiophenyl, dioxolanyl, tetrahydrothiopyranyl, dioxanyl, hoặc tetrahydrofuranyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl không được thế hoặc được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl không được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $OR^{12}$, F, Cl, Br hoặc I. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^7$ là $R^{11}$, $R^{11}$ là alkyl được thế bằng $OR^{12}$, $R^{12}$ là $R^{16}$, và $R^{16}$ là alkyl.

Theo một phương án trong công thức (II), $R^{17}$ là $R^{19}$ hoặc $R^{21}$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^{17}$ là $R^{19}$, và $R^{19}$ là heteroaryl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^{17}$ là $R^{19}$, và $R^{19}$ là thiazolyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^{17}$ là $R^{21}$, và $R^{21}$ là alkynyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (II), $R^{17}$ là $R^{21}$, và $R^{21}$ là etynyl.

Phương án khác nữa của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II là:

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-xyclopentylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

4-(4-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-ylmetyl)piperazin-1-yl-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-(3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl-)N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamit:

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)-phenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

N-((3-((clo(diflo)metyl)sulfonyl)-4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)phenyl)sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4-4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

N-((3-((clo(diflo)metyl)sulfonyl)-4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1 H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)amino-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(3-(dimetylamino)propoxy)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-('4-((2-(4-clophenyl)4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-(((1-metylpiperidin-4-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4.4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(((4-(dimetylamino)-1-metylpiperidin-4-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxylbenzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-3-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropy)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino) phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2,3-dihydro-1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-xyano-4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((4-metylpiperazin-1-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxyl-N({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazine-1-yl-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({(4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(,4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-hydroxy-1-metylpiperidin-4-yl-metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-3-flo-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-3-flo-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-[(4-{[(3S,4R)-1-benzyl-3-hydroxypiperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

N-[(4-{[(4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[1-(2-metoxyetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-5-flo-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-5-flo-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dietylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(dimetylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

N-({4-[(2-aminoxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[2-(4-hydroxy-1-metylpiperidin-4-yl)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(xyclopropylmetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(4,4,4-triflobutyl)piperidin-4-yl]amino}pheny)sulfonyl]benzamit;

4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(1-morpholin-4-ylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-2-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfony]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl}piperazin-1-yl-N-[(4-{[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl-2-(1H-indol-5-yloxyl-N-[(4-{[(3S)-1-metylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl]piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(3-flopropyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-[(4-{[(4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl]piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1H-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metylperazin-1-yl-N-[(4-{[4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfony]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-hydroxy-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-({1-[2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl]piperidin-4-yl}amino)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(metylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-morpholin-4-ylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-[(4-{[(1-aminoxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl}metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(xyclohexylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]-metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(morpholin-4-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl]piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{([2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metoxyxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[3-nitro-4-{[2-(2-oxopiperidin-1-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-(3-nitro-4-[(2-pyridin-4-yletyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-morpholin-4-yl-3-nitrophenyl)sulfony]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(4-metoxypiperidin-1-yl)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-pyrolidin-1-ylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetyxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(3-oxopiperazin-1-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-((4-[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{([2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-(triflometyl)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)etyl]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metyl-5-oxopyrolidin-3-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(piperidin-1-ylamino)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1,3-thiazol-5-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(2-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-lyoxy)-N-{[3-nitro-4-(2-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yl)-N-[(3-nitro-4-{[2-(triflometoxy)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2,2-difloetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({14-[(4,4-difloxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-clophenyl)-1-isoronyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]carbonyl}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-hydroxyxyclohexyl)metyl]ammo}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yl)-N-({4-[(3-metoxypropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-xyanoetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(3R)-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl)piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(3R)-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({(3-nitro-4-[(3,3,3-triflopropynamino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-(metylamino)-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-{[5-bromo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6-isopropoxvpyndin-3-yl]metyl}piperazin-1-yl-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-5-(1,3-thiazol-2-yl)pyridin-3-yl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-y]lmetyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(2-metoxyetyl)amino]carbonyl}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

N-({4-[(1-axetylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4'-clo-5-(triflometyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[4'-clo-5-(triflometyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-{4-[(5-tert-butyl-4'-clo-1,1'-biphenyl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[(5-tert-butyl-4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-{(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]carbonyl}phenyl) sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-({5-bromo-6-[(tetrahydro-2H-pyran-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

benzyl 4-({[4-({[4-(4-{(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl} piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-nitrophenyl]amino}metyl)piperidin-1-carboxylat;

N-{[3-(aminocarbonyl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxylphenyl]sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4'-clo-5-(triflometyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[(5-tert-butyl-4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

(4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl)sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)aminol-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]1-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-xyano-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfony)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({14-[(3,3-dimetylbutyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1S)-1-(hydroxymetyl)-3-metylbut]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl]piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R)-1-(hydroxymetyl)-2-metylpropyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metoxyphenyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

N-[(4-{[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[3-(2-oxopyrolidin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-hydroxyphenyl)amino]-3-nitrophenyl]sulfonyl)2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

N-{[4-({2-[4-(aminosulfonyl)phenyl]etyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-l-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(1S)-1-phenyletyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

N-({2-clo-5-flo-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{ [2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl} piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]thio}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(metylsulfonyl)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophen}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[12-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

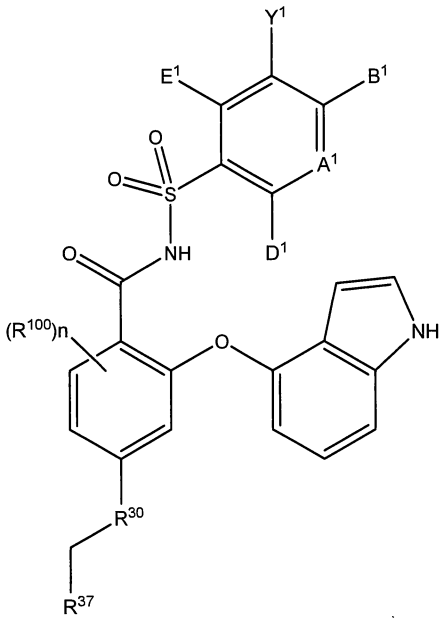
4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(2-morpholin-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylbut-2-ynyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit; và

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-hydroxy-4-metoxyphenyl)ammo]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit; và muối dược dụng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III):




(III)

và muối dược dụng nó,

trong đó $A^1$, $B^1$, $D^1$, $E^1$, $Y^1$, $R^{30}$, và $R^{37}$ là như được mô tả ở đây đối với công thức (I), n là 0, 1, 2, hoặc 3; phần mô tả về các nhóm thế nằm trên $R^{26}$, và $R^{100}$ như được mô tả cho các nhóm thế trên $R^{26}$.

Theo một phương án trong công thức (III), $A^1$ là N. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $A^1$ là $C(A^2)$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $A^1$ là $C(A^2)$, và $A^2$ là H.

Theo một phương án trong công thức (III), $B^1$ là $R^1$, $OR^1$, $SR^1$, $SO_2R^1$, $NHR^1$, $N(R^1)_2$, hoặc $C(O)NHR^1$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $B^1$ là $NHR^1$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $B^1$ là $NHR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, và $A^2$ là H. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $B^1$ là $OR^1$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $B^1$ là $OR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, và $A^2$ là H.

Theo một phương án trong công thức (III), $D^1$ và $E^1$ là H. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $B^1$ là $NHR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, và $D^1$ và $E^1$ là H. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $B^1$ là $OR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, và $D^1$ và $E^1$ là H.

Theo một phương án trong công thức (III), $Y^1$ là H, CN, $NO_2$, F, Cl, Br, I, $CF_3$, $R^{17}$, $NHC(O)R^{17}$, hoặc $C(O)NH_2$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $Y^1$ là $NO_2$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $B^1$ là $NHR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, $D^1$ và $E^1$ là H, và $Y^1$ là $NO_2$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $Y^1$ là Cl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $B^1$ là $OR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, $D^1$ và $E^1$ là H, và $Y^1$ là Cl.

Theo một phương án trong công thức (III), $R^1$ là $R^2$, $R^3$, $R^4$ hoặc $R^5$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^1$ là $R^2$, và $R^2$ là phenyl.

Theo một phương án trong công thức (III), $R^1$ là $R^3$, và $R^3$ là heteroaryl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^3$ là triazolyl.

Theo một phương án trong công thức (III), $R^1$ là $R^4$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là xycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là xyclohexyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là heteroxycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là 8-azabixyclo[3.2.1]octan, azetidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrolidinyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, hoặc tetrahydrothiophenyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là heteroxycloalkenyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là tetrahydropyridazinyl.

Theo một phương án trong công thức (III), $R^1$ là $R^5$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl hoặc alkynyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl không được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^6$, $R^7$, $OR^7$, $SR^7$, $SO_2R^7$, $N(R^7)_2$, OH, CN, $CF_3$, F, Cl, Br hoặc I. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl được thế bằng $R^7$.

Theo một phương án trong công thức (III), $R^7$ là $R^8$, $R^9$, $R^{10}$ hoặc $R^{11}$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^7$ là $R^8$, và $R^8$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với $R^{8A}$, và $R^{8A}$ là heteroxycloalkan. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^7$ là $R^8$, và $R^8$ là phenyl không được ngưng tụ. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^7$ là $R^9$, và $R^9$ là heteroaryl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^7$ là $R^9$, và $R^9$ là furanyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-oxadiazoyl, 1,2,5-oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrolyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiophenyl, triazinyl hoặc 1,2,3-triazolyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^7$ là $R^9$, và $R^9$ là pyridinyl, thiazolyl, imidazoyl, và 1,2,3-triazolyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là $C_6$ hoặc $C_{10}$-xycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là xyclohexyl hoặc adamantanyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, tetrahydro-2H-pyranyl, 1,2-dihydropyridinyl, pyranyl, pyridin-1(H)-yl, pyrolidinyl, oxetanyl, thiomorpholinyl, imidazolidinyl, tetrahydrothiophenyl, dioxolanyl, tetrahydrothiopyranyl, dioxanyl, hoặc tetrahydrofuranyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, tetrahydro-2H-pyranyl, 1,2-dihydropyridinyl, pyrolidinyl, oxetanyl, thiomorpholinyl, imidazolidinyl, tetrahydrothiophenyl, dioxolanyl, tetrahydrothiopyranyl, dioxanyl, hoặc tetrahydrofuranyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl không được thế hoặc được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl không được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $OR^{12}$, F, Cl, Br hoặc I. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^7$ là $R^{11}$, $R^{11}$ là alkyl được thế bằng $OR^{12}$, $R^{12}$ là $R^{16}$, và $R^{16}$ là alkyl.

Theo một phương án trong công thức (III), $R^{17}$ là $R^{19}$ hoặc $R^{21}$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^{17}$ là $R^{19}$, và $R^{19}$ là heteroaryl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^{17}$ là $R^{19}$, và $R^{19}$ là thiazolyl. Theo phương án

khác của sáng chế trong công thức (III), $R^{17}$ là $R^{21}$, và $R^{21}$ là alkynyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (III), $R^{17}$ là $R^{21}$, và $R^{21}$ là etynyl.

Phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III) là:

4-(4-((4'-clo-4-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-pyrolidin-1-yletyl)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1 H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenul)sulfonul)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)ninerazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(1H-indol-yloxy)-4-(4-((2-(4-metoxyphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4,4-dimetyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4,4-dimetyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1 ylpropyl)amino)phenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4,4-dimetyl-2-(3-(triflometyl)phenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(3-flophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-(3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((2-(4-flophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl)amino)-3-nitrophenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-y(2-(4-clophenyl-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)aminolphenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-(((1-metylpiperidin-4-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(3-(dimetylamino)propoxy)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)phenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxyl)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-3-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclooct-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclopent-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclooct-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-mtrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclopent-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-(1-(4'-clo-1,1'-biphenyl)etyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

N-((4-(((4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-hydroxy-1-metylpiperidin-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl]-3-amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit,

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxyl)-N-[(4-{[1-(2-metoxyetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-[4-({4'-clo-3-[3-(dimetylamino)propyl]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[(4'-clo-4-morpholin-4-yl-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-lmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-[4-({4'-clo-3[2-(dimetyllamino)etoxyl]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clopheyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dimetylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dietylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-[4-({4'-clo-3-[2-(dimetylamino)etoxy]-1-1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-[4-({4'-clo-4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)aminol]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(4,4,4-triflobutyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[4'-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[4'-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylcyctohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxyl)-N-{[4-(metylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[(1R)-1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)aminol]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[(1S)-1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[4-(morpholin-4-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

4-[4-({4'-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(3-oxopinerazin-1-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(piperidin-1-ylamino)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(triflometoxy)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[3-(metylsulfonyl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit:

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4{[3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4.4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxylohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(2-tetrahydro-2H-pyran-4-yletoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[3-(metylsulfonyl)propoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-metoxypropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-xyanoetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-triflopropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-({5-bromo-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}pinerazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

N-({4-[(1-axetylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-{[5-bromo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sutfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-5-(1,3-thiazol-2-yl)pyridin-3-yl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-xyano-4[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]thio}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[4-(metylsulfonyl)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

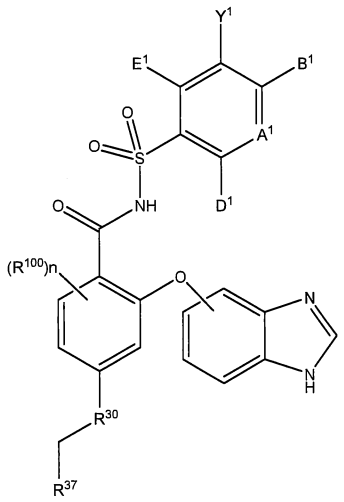
4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-etynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(2-morpholin-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit; và

N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxylpyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit và muối dược dụng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV):




(IV)

và muối dược dụng của nó,

trong đó $A^1$, $B^1$, $D^1$, $E^1$, $Y^1$, $R^{30}$, và $R^{37}$ là như được mô tả ở đây đối với công thức (I), n là 0, 1, 2, hoặc 3; phần mô tả về số nhóm thế nằm trên $R^{26}$, và $R^{100}$ như được mô tả cho các nhóm thế trên $R^{26}$.

Theo một phương án trong công thức (IV), $A^1$ là N. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $A^1$ là $C(A^2)$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $A^1$ là $C(A^2)$, và $A^2$ là H.

Theo một phương án trong công thức (IV), $B^1$ là $R^1$, $OR^1$, $SR^1$, $SO_2R^1$, $NHR^1$, $N(R^1)_2$, hoặc $C(O)NHR^1$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $B^1$ là $NHR^1$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $B^1$ là $NHR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, và $A^2$ là H. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $B^1$ là $OR^1$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $B^1$ là $OR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, và $A^2$ là H.

Theo một phương án trong công thức (IV), $D^1$ và $E^1$ là H. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $B^1$ là $NHR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, và $D^1$ và $E^1$ là H. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $B^1$ là $OR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, và $D^1$ và $E^1$ là H.

Theo một phương án trong công thức (IV), $Y^1$ là H, CN, $NO_2$, F, Cl, Br, I, $CF_3$, $R^{17}$, $NHC(O)R^{17}$, hoặc $C(O)NH_2$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $Y^1$ là $NO_2$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $B^1$ là $NHR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, $D^1$ và $E^1$ là H, và $Y^1$ là $NO_2$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $Y^1$ là Cl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $B^1$ là $OR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, $D^1$ và $E^1$ là H, và $Y^1$ là Cl.

Theo một phương án trong công thức (IV), $R^1$ là $R^2$, $R^3$, $R^4$ hoặc $R^5$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^1$ là $R^2$, và $R^2$ là phenyl.

Theo một phương án trong công thức (IV), $R^1$ là $R^3$, và $R^3$ là heteroaryl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^3$ là triazolyl.

Theo một phương án trong công thức (IV), $R^1$ là $R^4$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là xycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là xyclohexyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là heteroxycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là 8-azabixyclo[3.2.1]octan, azetidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrolidinyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, hoặc tetrahydrothiophenyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^1$ là $R^4$,

và $R^4$ là heteroxycloalkenyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là tetrahydropyridazinyl.

Theo một phương án trong công thức (IV), $R^1$ là $R^5$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl hoặc alkynyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl không được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^6$, $R^7$, $OR^7$, $SR^7$, $SO_2R^7$, $N(R^7)_2$, OH, CN, $CF_3$, F, Cl, Br hoặc I. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl được thế bằng $R^7$.

Theo một phương án trong công thức (IV), $R^7$ là $R^8$, $R^9$, $R^{10}$ hoặc $R^{11}$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^7$ là $R^8$, và $R^8$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với $R^{8A}$, và $R^{8A}$ là heteroxycloalkan. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^7$ là $R^8$, và $R^8$ là phenyl không được ngưng tụ. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^7$ là $R^9$, và $R^9$ là heteroaryl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^7$ là $R^9$, và $R^9$ là furanyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-oxadiazoyl, 1,2,5-oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrolyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiophenyl, triazinyl hoặc 1,2,3-triazolyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^7$ là $R^9$, và $R^9$ là pyridinyl, thiazolyl, imidazoyl, và 1,2,3-triazolyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là $C_6$ hoặc $C_{10}$-xycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là xyclohexyl hoặc adamantanyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, tetrahydro-2H-pyranyl, 1,2-dihydropyridinyl, pyranyl, pyridin-1(H)-yl, pyrolidinyl, oxetanyl, thiomorpholinyl, imidazolidinyl, tetrahydrothiophenyl, dioxolanyl, tetrahydrothiopyranyl, dioxanyl, hoặc tetrahydrofuranyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, tetrahydro-2H-pyranyl, 1,2-dihydropyridinyl, pyrolidinyl, oxetanyl, thiomorpholinyl, imidazolidinyl, tetrahydrothiophenyl, dioxolanyl, tetrahydrothiopyranyl, dioxanyl, hoặc tetrahydrofuranyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl không được thế hoặc được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong

công thức (IV), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl không được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $OR^{12}$, F, Cl, Br hoặc I. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^7$ là $R^{11}$, $R^{11}$ là alkyl được thế bằng $OR^{12}$, $R^{12}$ là $R^{16}$, và $R^{16}$ là alkyl.

Theo một phương án trong công thức (IV), $R^{17}$ là $R^{19}$ hoặc $R^{21}$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^{17}$ là $R^{19}$, và $R^{19}$ là heteroaryl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^{17}$ là $R^{19}$, và $R^{19}$ là thiazolyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^{17}$ là $R^{21}$, và $R^{21}$ là alkynyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (IV), $R^{17}$ là $R^{21}$, và $R^{21}$ là etynyl.

Phương án khác nữa của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IV) là:

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]meth}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]amino}1-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(2,2-difloetyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylylclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-[(5-clo-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(xyanometyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetylglyxyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit:

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(4-oxetan-3-ylmorpholin-2-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl} benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-flo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-({5-clo-6-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit:

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)aminol-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit:

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit:

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{([1-metylpiperidin-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({(2R)-4-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]morpholin-2-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit:

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]amino-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

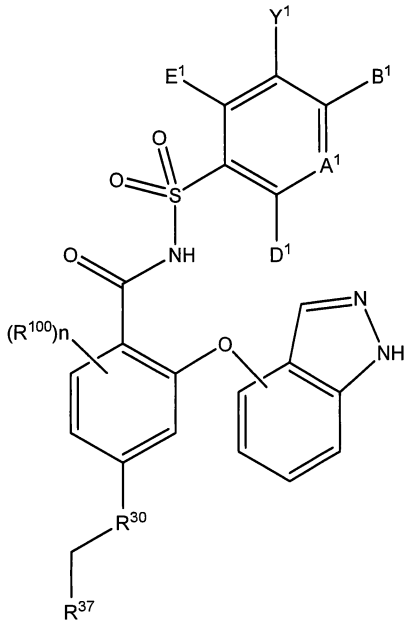
N-[(4-{[(4-axetylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(metylsulfonyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit:

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyanoxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit; và

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-({5-clo-6-[(4,4-difloxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(,4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit và muối dược dụng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V):



(V)

và muối dược dụng của nó,

trong đó $A^1$, $B^1$, $D^1$, $E^1$, $Y^1$, $R^{30}$, và $R^{37}$ là như được mô tả ở đây đối với công thức (I), n là 0, 1, 2, hoặc 3; phần mô tả về số nhóm thế nằm trên $R^{26}$ và $R^{100}$ như được mô tả cho các nhóm thế trên $R^{26}$.

Theo một phương án trong công thức (V), $A^1$ là N. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $A^1$ là $C(A^2)$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $A^1$ là $C(A^2)$, và $A^2$ là H.

Theo một phương án trong công thức (V), $B^1$ là $R^1$, $OR^1$, $SR^1$, $SO_2R^1$, $NHR^1$, $N(R^1)_2$, hoặc $C(O)NHR^1$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $B^1$ là $NHR^1$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $B^1$ là $NHR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, và $A^2$ là H. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $B^1$ là $OR^1$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $B^1$ là $OR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, và $A^2$ là H.

Theo một phương án trong công thức (V), $D^1$ và $E^1$ là H. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $B^1$ là $NHR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, và $D^1$ và $E^1$ là H. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $B^1$ là $OR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, và $D^1$ và $E^1$ là H.

Theo một phương án trong công thức (V), $Y^1$ là H, CN, $NO_2$, F, Cl, Br, I, $CF_3$, $R^{17}$, $NHC(O)R^{17}$, hoặc $C(O)NH_2$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức

(V), $Y^1$ là $NO_2$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $B^1$ là $NHR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, $D^1$ và $E^1$ là H, và $Y^1$ là $NO_2$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $Y^1$ là Cl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (I), $B^1$ là $OR^1$, và $A^1$ là $C(A^2)$, $A^2$ là H, $D^1$ và $E^1$ là H, và $Y^1$ là Cl.

Theo một phương án trong công thức (V), $R^1$ là $R^2$, $R^3$, $R^4$ hoặc $R^5$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^1$ là $R^2$, và $R^2$ là phenyl.

Theo một phương án trong công thức (V), $R^1$ là $R^3$, và $R^3$ là heteroaryl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^3$ là triazolyl.

Theo một phương án trong công thức (V), $R^1$ là $R^4$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là xycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là xyclohexyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là heteroxycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là 8-azabixyclo[3.2.1]octan, azetidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrolidinyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, hoặc tetrahydrothiophenyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là heteroxycloalkenyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^1$ là $R^4$, và $R^4$ là tetrahydropyridazinyl.

Theo một phương án trong công thức (V), $R^1$ là $R^5$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl hoặc alkynyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl không được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $R^6$, $R^7$, $OR^7$, $SR^7$, $SO_2R^7$, $N(R^7)_2$, OH, CN, $CF_3$, F, Cl, Br hoặc I. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^1$ là $R^5$ và $R^5$ là alkyl được thế bằng $R^7$.

Theo một phương án trong công thức (V), $R^7$ là $R^8$, $R^9$, $R^{10}$ hoặc $R^{11}$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^7$ là $R^8$, và $R^8$ là phenyl được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ với $R^{8A}$, và $R^{8A}$ là heteroxycloalkan. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^7$ là $R^8$, và $R^8$ là phenyl không được ngưng tụ. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^7$ là $R^9$, và $R^9$ là heteroaryl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^7$ là $R^9$, và $R^9$ là furanyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-oxadiazoyl, 1,2,5-oxadiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl,

pyrazolyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrolyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiophenyl, triazinyl hoặc 1,2,3-triazolyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^7$ là $R^9$, và $R^9$ là pyridinyl, thiazolyl, imidazoyl, và 1,2,3-triazolyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là $C_6$ hoặc $C_{10}$-xycloalkyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là xyclohexyl hoặc adamantanyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, tetrahydro-2H-pyranyl, 1,2-dihydropyridinyl, pyranyl, pyridin-1(H)-yl, pyrolidinyl, oxetanyl, thiomorpholinyl, imidazolidinyl, tetrahydrothiophenyl, dioxolanyl, tetrahydrothiopyranyl, dioxanyl, hoặc tetrahydrofuranyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^7$ là $R^{10}$, và $R^{10}$ là morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, tetrahydro-2H-pyranyl, 1,2-dihydropyridinyl, pyrolidinyl, oxetanyl, thiomorpholinyl, imidazolidinyl, tetrahydrothiophenyl, dioxolanyl, tetrahydrothiopyranyl, dioxanyl, hoặc tetrahydrofuranyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl không được thế hoặc được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl không được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl được thế. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^7$ là $R^{11}$, và $R^{11}$ là alkyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ các nhóm thế $OR^{12}$, F, Cl, Br hoặc I. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^7$ là $R^{11}$, $R^{11}$ là alkyl được thế bằng $OR^{12}$, $R^{12}$ là $R^{16}$, và $R^{16}$ là alkyl.

Theo một phương án trong công thức (V), $R^{17}$ là $R^{19}$ hoặc $R^{21}$. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^{17}$ là $R^{19}$, và $R^{19}$ là heteroaryl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^{17}$ là $R^{19}$, và $R^{19}$ là thiazolyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^{17}$ là $R^{21}$, và $R^{21}$ là alkynyl. Theo phương án khác của sáng chế trong công thức (V), $R^{17}$ là $R^{21}$, và $R^{21}$ là etynyl.

Phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V) là:

N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-([2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)N-[(4-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit:

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit:

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-cylopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clopenyl)-4,4-dimetylxycloex-1-en-1-yl]metyl]piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit:

N-[(5-clo-6-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl]piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit:

Trans-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pvridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-flo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl} piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

Trans-N-({5-clo-6-[(4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit:

N-[(5-clo-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1 H-indazol-4-yloxy)benzamit:

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-{[5-clo-6-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}oxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit:

4-(4-{(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit:

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl-N-({4-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-{[5-clo-6-({(3R)-1-(2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}metoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit:

N-[(5-clo-6-{([3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfononyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]lmetyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit:

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-({4-flo-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-([2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(2-tetrahydrofuran-2-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit; và

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(2-tetrahydro-2H-pyran-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit và muối dược dụng của nó.

Dược phẩm, liệu pháp kết hợp, phương pháp điều trị và sử dụng

Phương án khác bao gồm các dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và tá dược. Vẫn theo phương án khác bao gồm hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất này được sử dụng để điều trị bệnh ung thư ở động vật có vú

Phương án khác bao gồm hợp chất có công thức (I), trong đó hợp chất này được sử dụng để điều trị bệnh tự miễn ở động vật có vú.

Phương án khác đề cập đến chế phẩm để điều trị các bệnh mà biểu hiện các protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình, chế phẩm này chứa tá dược và lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I).

Phương án khác đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó hợp chất này được sử dụng để điều trị bệnh ở người bệnh mà biểu hiện các protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình.

Phương án khác đề cập đến chế phẩm để điều trị ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư tủy xương, ung thư cổ, bệnh bạch cầu lymphô mạn tính, ung thư ruột kết-trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô nang, khối u ác tính dạng bạch huyết nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, ung thư miệng, ung thư buồng trứng, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lá lách, chế phẩm này chứa tá dược và lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế.

Phương án khác đề cập đến hợp chất theo sáng chế để điều trị ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư tủy xương, ung thư cổ, bệnh bạch cầu lymphô mạn tính, ung thư ruột kết-trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô nang, khối u ác tính dạng bạch huyết nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, ung thư miệng, ung thư buồng trứng, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lá lách.

Phương án khác đề cập đến chế phẩm để điều trị các bệnh mà biểu hiện các protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình, chế phẩm này chứa tá dược và lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) và lượng cho hiệu quả điều trị của một dược chất bổ sung hoặc nhiều hơn một dược chất bổ sung.

Phương án khác đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó hợp chất này được sử dụng để điều trị bệnh ở người bệnh mà biểu hiện các protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình, cùng với một dược chất bổ sung hoặc nhiều hơn một dược chất bổ sung.

Phương án khác đề cập đến chế phẩm để điều trị ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư tủy xương, ung thư cổ, bệnh bạch cầu lymphô mạn tính, ung thư ruột kết-trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô,

u lymphô nang, khối u ác tính dạng bạch huyết nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, ung thư miệng, ung thư buồng trứng, ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lymphô mạn tính, u tủy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lá lách, chế phẩm này chứa tá dược và lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) và lượng cho hiệu quả điều trị của một dược chất bổ sung hoặc nhiều hơn một dược chất bổ sung.

Phương án khác đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó hợp chất này được sử dụng để điều trị ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư tủy xương, ung thư cổ, bệnh bạch cầu lymphô mạn tính, ung thư ruột kết-trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô nang, khối u ác tính dạng bạch huyết nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, ung thư miệng, ung thư buồng trứng, ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lymphô mạn tính, u tủy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lá lách cùng với một dược chất bổ sung hoặc nhiều hơn một dược chất bổ sung.

Các sản phẩm chuyển hóa của các hợp chất có công thức I, được sản xuất bằng các quá trình chuyển hóa in vitro hoặc in vivo, có thể cũng có tính hữu ích để điều trị các bệnh liên quan đến protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình.

Các hợp chất tiền chất nhất định mà có thể được chuyển hóa in vitro hoặc in vivo để tạo thành các hợp chất có công thức I có thể cũng có hữu ích để điều trị các bệnh liên quan đến sự biểu hiện protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình.

Các hợp chất có công thức I có thể tồn tại ở dạng các muối cộng axit, các muối cộng bazơ hoặc các ion lưỡng tính. Các muối của các hợp chất này được điều chế trong khi phân tách hoặc sau đó tinh chế các hợp chất này. Các muối cộng axit của các hợp chất này là các muối thu được từ phản ứng của các hợp chất này với axit. Ví dụ, axetat, adipat, alginat, bicacbonat, xitrat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, camphorat, camphorsufonat, digluconat, format, fumarat, glyxerophosphat, glutamat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiotua, lactobionat, lactat, maleat, mesitylensulfonat, metansulfonat, naphtylensulfonat, nicotinat, oxalat, pamoat, pectinat, persulfat, phosphat, picrat, propionat, sucxinat, tartrat, thioxyanat,

tricloaxetic, trifloaxetic, para-toluensulfonat, và các muối undecanoat của các hợp chất này và các tiền dược chất của nó được dự định bao gồm trong sáng chế này. Các muối cộng bazơ của các hợp chất này là các muối thu được từ phản ứng của các hợp chất này với hydroxit, cacbonat hoặc bicacbonat của các cation như liti, natri, kali, canxi, và magie.

Các hợp chất có công thức I có thể được dùng, ví dụ, theo đường trong má, theo đường mắt, theo đường miệng, theo đường thẩm thấu, ngoài đường tiêu hóa (trong cơ, trong màng bụng, trong xương ức, trong tĩnh mạch, dưới da), đường trực tràng, khu trú, qua chân bì, hoặc qua âm đạo.

Các lượng cho hiệu quả điều trị của các hợp chất có công thức I tùy thuộc vào thể nhận cần điều trị, rối loạn cần được điều trị và mức độ trầm trọng của bệnh, chế phẩm chứa hợp chất này, thời gian dùng, đường dùng, khoảng thời gian điều trị, hiệu lực của hợp chất, tốc độ thanh thải của nó và dược chất khác cùng được dùng. Khối lượng hợp chất theo sáng chế có công thức I được sử dụng để tạo nên chế phẩm được dùng hằng ngày cho người bệnh ở dạng liều đơn hoặc ở dạng liều chia nhỏ nằm trong khoảng từ 0,03 đến khoảng 200 mg/kg trọng lượng cơ thể. Chế phẩm đơn liều chứa các khối lượng này hoặc hỗn hợp của các dưới liều đơn này.

Các hợp chất có công thức I có thể được dùng có chứa hoặc không chứa tá dược. Các tá dược bao gồm, ví dụ, các nguyên liệu bọc nang hoặc các chất phụ gia như các chất gia tăng sự hấp thụ, các chất chống ôxy hóa, các chất liên kết, các chất đệm, các chất bao ngoài, các chất màu, các chất pha loãng, các chất gây rã, các chất tạo nhũ tương, các chất khai triển, các chất độn, hương liệu, các chất tạo ẩm, chất làm trơn, hương thơm, các chất bảo quản, các chất đẩy, các chất giải phóng, các chất khử trùng, các chất làm ngọt, các chất làm tan, các chất làm ướt và hỗn hợp của chúng.

Các tá dược để bào chế các chế phẩm chứa hợp chất có công thức I để dùng theo đường miệng ở dạng liều rắn bao gồm, ví dụ, thạch aga, axit alginic, nhôm hydroxit, rượu benzylic, benzyl benzoat, 1,3-butylen glycol, carbome, dầu thầu dầu, xenluloza, xenluloza axetat, bơ ca cao, tinh bột ngô, dầu ngô, dầu hạt bông, povidon chéo, diglyxerit, etanol, etyl xenluloza, etyl laureat, etyl oleat, các este của axit béo, gelatin, dầu mầm, glucoza, glyxerol, dầu lạc, hydroxypropylmetyl xenluloza, isopropanol, nước muối đẳng trương, lactoza, magie hydroxit, magie stearat, mạch nha, manitol,

monoglyxerit, dầu oliu, dầu lạc, các muối kali phosphat, tinh bột khoai tây, povidon, propylen glycol, dung dịch Ringer, dầu rum, dầu vừng, natri carboxymetyl xenluloza, các muối natri phosphat, natri lauryl sulfat, natri sorbitol, dầu đỗ tương, axit stearic, stearyl fumarat, sucroza, các chất hoạt động bề mặt, bột talc, tragacanth, rượu tetrahydrofurfuryl, triglyxerit, nước, và hỗn hợp của chúng. Các tá dược để bào chế các chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế này có công thức I để dùng theo đường mắt hoặc theo đường miệng ở dạng liều dùng lỏng bao gồm, ví dụ, 1,3-butylen glycol, dầu thầu dầu, dầu ngô, dầu hạt bông, etanol, các este axit béo của sorbitan, dầu mầm, dầu lạc, glyxerol, isopropanol, dầu oliu, polyetylen glycol, propylen glycol, dầu vừng, nước và hỗn hợp của chúng. Các tá dược để bào chế các chế phẩm chứa hợp chất có công thức I để dùng thẩm thấu bao gồm, ví dụ, cloflohydrocacbon, etanol, nước và hỗn hợp của chúng. Các tá dược để bào chế các chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế này có công thức I để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm, ví dụ, 1,3-butandiol, dầu thầu dầu, dầu ngô, dầu hạt bông, dextroza, dầu mầm, dầu lạc, liposom, axit oleic, dầu oliu, dầu lạc, dung dịch Ringer, dầu rum, dầu vừng, dầu đỗ tương, U.S.P. hoặc dung dịch natri clorua đẳng trương, nước và hỗn hợp của chúng. Các tá dược để bào chế các chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế này có công thức I để dùng theo đường trực tràng hoặc âm đạo bao gồm, ví dụ, bơ ca cao, polyetylen glycol, sáp và hỗn hợp của chúng.

Các hợp chất có công thức (I) được mong đợi là hữu ích khi được dùng với các chất alkyl hóa, các chất ức chế sự tạo mạch, các kháng thể, các chất chống chuyển hóa, các chất chống gián phân, các chất chống tăng sinh, thuốc kháng virut, các chất ức chế aurora kinaza, các chất ức chế các gen khởi đầu (ví dụ, Bcl-xL, Bcl-w và Bfl-1) gây chết tế bào theo chương trình khác, các chất hoạt hóa của con đường thụ thể gây chết, các chất ức chế Bcr-Abl kinaza, các kháng thể BiTE (Bi-Specific T cell Engager - Chất thu hút tế bào T đặc hiệu kép), các thể tiếp hợp kháng thể dược chất, các chất cải biến đáp ứng sinh học, các chất ức chế knaza phụ thuộc xyclin, các chất ức chế chu trình tế bào, các chất ức chế xyclooxygenaza-2, các DVD, các chất ức chế thụ thể thể tương đồng (ErbB2) gen ung thư virut bệnh bạch cầu, các chất ức chế yếu tố sinh trưởng, các chất ức chế protein sốc nhiệt (heat shock protein-HSP)-90, các chất ức chế histon deaxetylaza (histone deaxetylase-HDAC), các liệu pháp hocmon, các globulin miễn dịch, các chất ức chế các protein gây chết tế bào theo chương trình (inhibitors of apoptosis protein-IAP), các chất kháng sinh xen vào, các chất ức chế kinaza, các chất ức chế kinesin, các chất ức chế

Jak2, các chất ức chế đích rapamyxin của động vật có vú, ARN nhỏ không mã hóa (microRNA), các chất ức chế kinaza điều hòa tín hiệu ngoại bào hoạt hóa chất gây gián phân, protein gắn kết đa hóa trị, các dược chất kháng viêm không phải steroit (non-steroidal anti-inflammatory drug-NSAID), các chất ức chế poly ADP (adenosin diphosphat)-riboza polymeraza (PARP), hóa liệu pháp platin, các chất ức chế poly giống kinaza (polo-like kinase-Plk), các chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza (phosphoinositide-3 kinase-PI3K), các chất ức chế proteosom, các chất tương tự purin, các chất tương tự pyrimidin, các chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza, các alkaloit thực vật etinoit/deltoit, các axit ribonucleic ức chế nhỏ (small inhibitory ribonucleic acid-siRNA), các chất ức chế topoisomeraza, các chất ức chế ubiquitin ligaza, và các chất tương tự, và kết hợp với một hoặc nhiều chất khác .

Các kháng thể BiTE là các kháng thể đặc hiệu kép điều khiển các tế bào T tấn công các tế bào ung thư bằng cách gắn kết đồng thời hai tế bào này. Tế bào T sau đó tấn công tế bào ung thư đích. Ví dụ về các kháng thể BiTE bao gồm adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) và chất tương tự. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, một trong những cơ chế nhờ đó các tế bào T gây ra hiện tượng chết tế bào theo chương trình tế bào ung thư đích là bằng cách thải khỏi tế bào các thành phần hạt tiêu tế bào, bao gồm perforin và granzym B. Về mặt này, Bcl-2 đã được cho thấy là làm yếu đi sự cảm ứng hiện tượng gây chết tế bào theo chương trình do cả hai perforin và granzym B. Dữ liệu này gợi ý rằng sự ức chế của Bcl-2 có thể tăng cường các tác dụng gây độc tế bào gây ra bởi các tế bào T khi được nhằm hướng đến các tế bào ung thư (V.R. Sutton, D.L. Vaux và J.A. Trapani, *J. of Immunology* **1997**, 158 (12), 5783).

SiARN là các phân tử có các bazơ ARN nội sinh hoặc các nucleotit được cải biến hóa học. Các sự cải biến này không làm mất hoạt tính của tế bào, nhưng khá ảnh hưởng đến tính ổn định gia tăng và/hoặc tiềm năng tế bào gia tăng. Ví dụ về các sự cải biến hóa học bao gồm các nhóm phosphorothioat, 2'-deoxynucleotit, các ribonucleotit chứa 2'-$OCH_3$, 2'-F-ribonucleotit, 2'-metoxyetyl ribonucleotit, các sự kết hợp của nó và chất tương tự. siARN có thể có chiều dài thay đổi (ví dụ, 10-200 bp) và các cấu trúc (ví dụ, kiểu các kẹp tóc, các sợi đơn /đôi, kiểu bong bong phình ra, các nấc/ khoảng cách, sự bắt cặp sai) và được xử lý trong các tế bào để làm cho câm gen hoạt động. siARN sợi đôi (dsARN) có thể có một số nucleotit giống nhau trên mỗi chuỗi (các đầu tù) hoặc các đầu không đối xứng (đầu nhô ra). Đầu nhô ra của 1-2 nucleotit có thể có trên sợi có nghĩa

và/hoặc đối nghĩa, cũng như có trên đầu 5'- và/hoặc đầu 3' của một sợi nhất định. Ví dụ, siARN có đích Mcl-1 đã cho thấy là tăng cường hoạt tính của ABT-263, (nghĩa là, N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamit) hoặc ABT-737 (nghĩa là, N-(4-(4-((4'-clo(1,1'-biphenyl)-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(dimetylamino)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-nitrobenzensulfonamit) trong nhiều dòng tế bào khối u (Tse et. al, *Cancer Research* **2008**, 68(9), 3421 và các tài liệu tham khảo trong đó).

Các protein liên kết đa hóa trị là các protein gắn kết chứa hai hoặc nhiều vị trí gắn kết kháng nguyên. Các protein liên kết đa hóa trị được cải biến bằng kỹ thuật di truyền để có ba hoặc nhiều vị trí gắn kết kháng nguyên và thường là không phải là các kháng thể có trong tự nhiên. Thuật ngữ "các protein gắn kết đa đặc hiệu" nghĩa là protein gắn kết có khả năng gắn kết với hai hoặc nhiều đích không liên quan hoặc có liên quan hơn. Các protein gắn kết khu vực biến đổi kép (Dual variable domain-DVD) là các protein liên kết hóa trị bốn hoặc đa hóa trị, các protein liên kết này chứa hai hoặc nhiều vị trí gắn kết kháng nguyên. Các DVD này có thể là đặc hiệu đơn (nghĩa là, có khả năng gắn kết với một kháng nguyên) hoặc đa đặc hiệu (nghĩa là, có khả năng gắn kết với hai hoặc nhiều kháng nguyên). Các protein gắn kết gồm hai polypeptit DVD chuỗi nặng và hai polypeptit DVD chuỗi nhẹ được đề cập là Ig DVD. Mỗi nửa Ig DVD gồm polypeptit DVD chuỗi nặng, polypeptit DVD chuỗi nhẹ, và hai vị trí gắn kết kháng nguyên. Mỗi vị trí gắn kết gồm khu vực biến đổi chuỗi nặng và khu vực biến đổi chuỗi nhẹ có tổng số 6 CDR tham gia vào gắn kết kháng nguyên cho mỗi vị trí gắn kết kháng nguyên. Các DVD đa đặc hiệu bao gồm các protein gắn kết DVD mà gắn kết DLL4 và VEGF, hoặc C-met và EFGR hoặc ErbB3 và EGFR.

Các chất alkyl hóa bao gồm altretamin, AMD-473, AP-5280, apaziquon, bendamustin, brostallixin, busulfan, carboquon, carmustin (BCNU), chlorambuxil, CLORETAZINE® (laromustin, VNP 40101M), xyclophosphamit, decarbazin, estramustin, fotemustin, glufosfamit, ifosfamit, KW-2170, lomustin (CCNU), mafosfamit, melphalan, mitobronitol, mitolactol, nimustin, N-oxit cây mù tạt nitơ, ranimustin, temozolomit, thiotepa, TREANDA® (bendamustin), treosulfan, rofosfamit và chất tương tự.

Các chất ức chế sự tạo mạch bao gồm các chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể (Tie-2) đặc hiệu nội mô, các chất ức thụ thể yếu tố sinh trưởng nội mô (epidermal growth factor receptor-EGFR), các chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng insulin-2 (insulin growth factor-2 receptor-IGFR-2), các chất ức chế metalloproteinaza nền-2 (matrix metalloproteinase-2-MMP-2), các chất ức chế metalloproteinaza nền-9 (matrix metalloproteinase-9-MMP-9), các chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (platelet-derived growth factor receptor-PDGFR), các chất tương tự thrombospondin, các chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể yếu tố sinh trưởng nội mô mạch (vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase-VEGFR) và các chất tương tự.

Các chất chống chuyển hóa bao gồm ALIMTA® (pemetrexed dinatri, LY231514, MTA), 5-azacitidin, XELODA® (capecitabin), carmofur, LEUSTAT® (cladribin), clofarabin, xytarabine, xytarabin ocfosfat, xytosin arabinosit, decitabin, deferoxamin, doxifluridin, eflornithin, EICAR (5-etynyl-1-β-D-ribofuranosylimidazol-4-carboxamit), enocitabin, ethnylcytidin, fludarabin, 5-flouraxil riêng rẽ hoặc kết hợp với leucovorin, GEMZAR® (gemxitabine), hydroxyure, ALKERAN®(melphalan), mercaptopurin, 6-mercaptopurin ribositt, methotrexat, axit mycophenolic, nelarabin, nolatrexed, ocfosfat, pelitrexol, pentostatin, raltitrexed, Ribavirin, triapin, trimetrexat, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabin, UFT và các chất tương tự.

Thuốc kháng virut bao gồm ritonavir, hydroxycloquin và các chất tương tự.

Các chất ức chế aurora kinaza bao gồm ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, các chất ức chế kinaza đặc hiệu Aurora A, các chất ức chế kinaza đặc hiệu Aurora B và các chất ức chế pan-aurora kinaza và các chất tương tự.

Các chất ức chế protein Bcl-2 bao gồm AT-101 ((-)gossypol), GENASENSE® (G3139 hoặc oblimersen (oligonucleotit đối nghĩa có đích Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-clo(1,1'-biphenyl)-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(dimetylamino)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-nitrobenzensulfonamit) (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamit (ABT-263), GX-070 (obatoclax) và các chất tương tự.

Các chất ức chế Bcr-Abl kinaza bao gồm DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) và các chất tương tự.

Các chất ức chế CDK bao gồm AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopyridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitin), ZK-304709 và các chất tương tự.

Các chất ức chế COX-2 bao gồm ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metyl-2-(3,4-dimetylphenyl)-1-(4-sulfamoylphenyl-1H-pyrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) và các chất tương tự.

Các chất ức chế EGFR bao gồm ABX-EGF, liposom miễn dịch kháng EGFR, EGF-vacxin, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, các kháng thể IgA , IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib hoặc OSI-774), TP-38, protein dung hợp EGFR, TYKERB® (lapatinib) và các chất tương tự.

Các chất ức chế thụ thể ErbB2 bao gồm CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacxin HER2), APC-8024 (vacxin HER-2), kháng thể đặc hiệu kép kháng-HER/2neu, B7.her2IgG3, các kháng thể đặc hiệu kép ba chức năng AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 và các chất tương tự.

Các chất ức chế histon deaxetylaza bao gồm depsipeptit, LAQ-824, MS-275, trapoxin, axit suberoylanilit hydroxamic (suberoylanilide hydroxamic acid-SAHA), TSA, axit valproic và chất tương tự.

Các chất ức chế HSP-90 bao gồm 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamycin, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (human recombinant antibody to HSP-90), NCS-683664, PU24FCl, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 và chất tương tự.

Các chất ức chế của các chất ức chế các protein gây chết tế bào theo chương trình bao gồm HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 và chất tương tự.

Các thể tiếp hợp kháng thể dược chất bao gồm kháng-CD22-MC-MMAF, kháng-CD22-MC-MMAE, kháng-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 và chất tương tự

Các chất hoạt hóa của con đường thụ thể gây chết bao gồm TRAIL, các kháng thể hoặc các chất khác có đích là TRAIL hoặc các thụ thể gây chết (ví dụ, DR4 và DR5) như Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 và trastuzumab.

Các chất ức chế kinesin bao gồm các chất ức chế Eg5 như AZD4877, ARRY-520; các chất ức chế CENPE như GSK923295A và chất tương tự.

Các chất ức chế JAK-2 bao gồm CEP-701 (lesaurtinib), XL019 và INCB018424 và chất tương tự.

Các chất ức chế MEK bao gồm ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 và các chất tương tự.

Các chất ức chế mTOR bao gồm AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamycin, temsirolimus, các chất ức chế TORC1/TORC2 cạnh tranh ATP, bao gồm PI-103, PP242, PP30, Torin 1 và chất tương tự.

Các dược chất kháng viêm không phải steroit bao gồm AMIGESIC® (salsalat), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofen), ORUDIS® (ketoprofen), RELAFEN® (nabumetone), FELDENE® (piroxicam), ibuprofen cream, ALEVE® (naproxen) và NAPROSYN® (naproxen), VOLTAREN® (diclofenac), INDOCIN® (indomethacin), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetin), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozin) và chất tương tự.

Các chất ức chế PDGFR bao gồm C-451, CP-673, CP-868596 và chất tương tự.

Các chất hóa trị liệu platin bao gồm xisplatin, ELOXATIN® (oxaliplatin) eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, PARAPLATIN® (carboplatin), satraplatin, picoplatin và các chất tương tự.

Các chất ức chế Polo giống kinaza bao gồm BI-2536 và chất tương tự.

Các chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza (Phosphoinositide-3 kinase-PI3K) bao gồm wortmannin, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 và các chất tương tự.

Các chất tương tự thrombospondin bao gồm ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 và chất tương tự.

Các chất ức chế VEGFR bao gồm AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (ribozym ức chế sự hình thành mạch (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) và Chiron, (Emeryville, CA)) , axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), các kháng thể đặc hiệu ErbB3, các kháng thể đặc hiệu BSG2, các kháng thể đặc hiệu DLL4 và các kháng thể đặc hiệu C-met, và các chất tương tự.

Các chất kháng sinh bao gồm các chất kháng sinh xen vào aclarubixin, actinomyxin D, amrubixin, annamyxin, adriamyxin, BLENOXANE® (bleomyxin), daunorubixin, CAELYX® hoặc MYOCET® (liposomal doxorubixin), elsamitruxin, epirbuxin, glarbuixin, ZAVEDOS® (idarubixin), mitomyxin C, nemorubixin, neocarzinostatin, peplomyxin, pirarubixin, rebeccamyxin, stimalamer, streptozoxin, VALSTAR® (valrubixin), zinostatin và chất tương tự.

Các chất ức chế topoisomeraza bao gồm aclarubixin, 9-aminocamptothexin, amonafit, amsacrin, becatecarin, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR® (irinotecan hydroclorua), camptothexin, CARDIOXANE® (dexrazoxin), diflomotecan, edotecarin, ELLENCE® hoặc PHARMORUBIXIN® (epirubixin), etoposit, exatecan, 10-hydroxycamptothexin, gimatecan, lurtotecan, mitoxantron, orathexin, pirarbuxin, pixantron, rubitecan, sobuzoxan, SN-38, tafluposit, topotecan và chất tương tự.

Các kháng thể bao gồm AVASTIN® (bevacizumab), các kháng thể đặc hiệu CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), các kháng thể đặc hiệu IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, các kháng thể CD20 typ I và II và các chất tương tự.

Các liệu pháp hocmon bao gồm ARIMITX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestan), arzoxifen, CASODEX® (bicalutamit), CETROTIDE® (cetrorelix), degarelix, deslorelin, DESOPAN® (trilostan), dexamethason, DROGENIL® (flutamit),

EVISTA® (raloxifen), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifen), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestan, glucocorticoit, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (sevelame cacbonat), lasofoxifen, leuprolit axetat, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepriston), NILANDRON™ (nilutamit), NOLVADEX® (tamoxifen xitrat), PLENAXIS™ (abarelix), prednison, PROPECIA® (finasterit), rilostan, SUPREFACT® (buserelin), TRELSTAR® (hormon giải phóng hormon tạo hoàng thể (luteinizing hormone releasing hormone-LHRH)), VANTAS® (mảnh cấy histrelin), VETORYL® (trilostan hoặc modrastan), ZOLADEX® (fosrelin, goserelin) và các chất tương tự.

Deltoit và retinoit bao gồm seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinit, PANRETIN® (aliretinoin), ATRAGEN® (liposomal tretinoin), TARGRETIN® (bexaroten), LGD-1550 và chất tương tự.

Các chất ức chế PARP bao gồm ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 và chất tương tự.

Các alkaloit thực vật bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, vincristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin và các chất tương tự.

Các chất ức chế proteasom bao gồm VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 và chất tương tự.

Ví dụ về các globulin miễn dịch bao gồm các interferon và các chất tăng cường miễn dịch khác. Interferon bao gồm interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferon gamma-1b) hoặc interferon gamma-n1, các sự kết hợp của nó và các globulin miễn dịch tương tự. Các chất khác bao gồm ALFAFERONE® ,(IFN-α), BAM-002 (glutathion bị ôxy hóa), BEROMUN® (tasonermin), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4-kháng nguyên lymphô bào gây độc tế bào), decarbazin, denileukin, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, alpha interferon bạch cầu, imiquimod, MDX-010 (kháng-CTLA-4), vacxin u melanin, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamixin), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleukin, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (immunotherapeutic, Lorus

Pharmaceuticals), Z-100 (Specific Substance of Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclodecaoxide (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleukin), ZADAXIN® (thymalfasin), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) và chất tương tự.

Các chất cải biến đáp ứng sinh học là các chất làm thay đổi các cơ chế bảo vệ của các sinh vật sống hoặc các đáp ứng sinh học, như sự sống sót, sinh trưởng hoặc biệt hóa các tế bào mô để điều khiển chúng nhằm có được hoạt tính kháng khối u và bao gồm krestin, lentinan, sizofiran, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex và các chất tương tự.

Các chất tương tự pyrimidin bao gồm xytarabin (ara C hoặc Arabinoside C), xytosin arabinosit, doxifluridin, FLUDARA® (fludarabin), 5-FU (5-flouraxil), floxuridin, GEMZAR® (gemcitabin), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triaxetyluridin troxaxitabin) và chất tương tự.

Các chất tương tự purin bao gồm LANVIS® (thioguanin) và PURI-NETHOL® (mercaptopurin).

Các chất chống gián phân bao gồm batabulin, epothilon D (KOS-862), N-(2-((4-hydroxyphenyl)amino)pyridin-3-yl)-4-metoxybenzensulfonamit, ixabepilon (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilon, XRP-9881 (larotaxel), vinflunin, ZK-EPO (epothilon tổng hợp) và chất tương tự.

Các chất ức chế ubiquitin ligaza bao gồm các chất ức chế MDM2, như nutlins, các chất ức chế NEDD8 như MLN4924 và chất tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng làm các chất gây cảm thụ bức xạ để tăng cường hiệu quả của liệu pháp xạ trị. Các ví dụ về liệu pháp xạ trị bao gồm liệu pháp xạ trị chiếu chùm tia bên ngoài, liệu pháp radi xạ, liệu pháp tia phóng xạ để gần và liệu pháp xạ trị nguồn được hàn kín hoặc không được hàn kín và liệu pháp tương tự.

Ngoài ra, các hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với các chất hóa liệu pháp khác như ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (chất ức chế farnesyl transferaza), ADVEXIN® (vacxin Ad5CMV-p53), ALTOCOR® hoặc MEVACOR® (lovastatin), AMPLIGEN® (poly I:poly C12U, ARN tổng hợp), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (axit pamidronic), arglabin, L-asparaginaza, atamestan (1-metyl-3,17-dion-androsta-1,4-dien), AVAGE® (tazaroten), AVE-8062 (dẫn xuất combreastatin) BEC2 (mitumomab),

cachectin hoặc cachexin (yếu tố hoại tử khối u), canvaxin (vacxin), CEAVAC® (vacxin ung thư), CELEUK® (celmoleukin), CEPLENE® (histamin dihydroclorua), CERVARIX® (vacxin virut papilom người), CHOP® (C: CYTOXAN® (xyclophosphamit); H: ADRIAMYCIN® (hydroxydoxorubixin); O: Vincristin (ONCOVIN®); P: prednison), CYPAT™ (xyproteron axetat), combrestatin A4P, DAB(389)EGF (các khu vực chuyển đoạn và xúc tác của độc tố bạch cầu được dung hợp thông qua đoạn nối His-Ala với yếu tố sinh trưởng biểu mô người) hoặc TransMID-107R™ (các độc tố bạch cầu), dacarbazin, dactinomyxin, axit 5,6-dimetylxanthenon-4-axetic (5,6-dimetylxanthenone-4-axetic acid-DMXAA), eniluraxil, EVIZON™ (squalamin lactat), DIMERICINE® (thuốc T4N5 liposom), discodermolit, DX-8951f (exatecan mesylat), enzastaurin, EPO906 (epithilon B), GARDASIL® (vacxin tái tổ hợp virut papiloma (Typ 6, 11, 16, 18) người hóa trị bốn), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacxin tiếp hợp gangliosit), GVAX® (vacxin ung thư tuyến tiền liệt), halofuginon, histerelin, hydroxycarbamit, axit ibandronic, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), IL-13-nội độc tố pseudomonas, interferon-α, interferon-γ, JUNOVAN™ hoặc MEPACT™ (mifamurtit), lonafarnib, 5,10-metylentetrahydrofolat, miltefosin (hexadexylphosphocholin), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexat glucuronat), NIPENT® (pentostatin), ONCONASE® (enzym ribonucleaza), ONCOPHAGE® (điều trị vacxin u melanin), ONCOVAX® (Vacxin IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (dược chất kháng thể dựa trên tế bào), OVAREX® MAb (kháng thể đơn dòng chuột), paclitaxel, PANDIMEX™ (aglycone saponin của nhân sâm chứa 20(S)protopanaxadiol (aPPD) và 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacxin ung thư đang nghiên cứu), pegaspargaza, PEG Interferon A, phenoxodiol, procarbazin, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomit), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotit), SORIATANE® (acitretin), staurosporin (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexarotene), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamit, TLK286), temilifen, TEMODAR® (temozolomit), tesmilifen, thalidomit, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (2-amino-3,4-dihydro-6-metyl-4-oxo-5-(4-pyridylthio)quinazolin dihydroclorua), TNFERADE™ (vectơ adeno: chất mang ADN chứa gen cho yếu tố hoại tử khối u-α), TRACLEER® hoặc ZAVESCA® (bosentan), tretinoin (Retin-A), tetrandrin, TRISENOX® (asen trioxit), VIRULIZIN®, ukrain (dẫn

xuất của các alkaloid của xelandin lớn hơn), vitaxin (kháng thể kháng-alphavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinium), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedin), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxan), ZOMETA® (axit zolendronic), zorubixin và chất tương tự.

*Dữ liệu*

Xác định tính hữu ích của các hợp chất có công thức I là các chất gắn với và các chất ức chế của các protein Bcl-2 và Bcl-xL chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình được thực hiện sử dụng Thử nghiệm chuyển năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian (Time Resolved-Florescence Resonance Energy Transfer-TR-FRET). Kháng thể GST kháng Tb mua từ Invitrogen (Catalog No. PV4216).

*Tổng hợp mẫu dò*

Tất cả các chất phản ứng được sử dụng là thu được từ nhà cung cấp trừ khi được chỉ định khác. Các chất phản ứng tổng hợp peptit bao gồm diisopropyletylamin (diisopropyletylamine-DIEA), diclometan (DCM), N-metylpyrolidon (NMP), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU), N-hydroxybenzotriazol (HOBt) và piperidin thu được từ Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA hoặc American Bioanalytical, Natick, MA. Các cột (cartridges) được nạp trước 9-Florenylmetyloxycarbonyl (Fmoc) axit amin (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, Fmor-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) thu được từ ABI hoặc Anaspec, San Jose, CA. Nhựa tổng hợp peptit (nhựa Fmoc-Rink amit MBHA) và Fmoc-Lys(Mtt)-OH thu được từ Novabiochem, San Diego, CA. Chất đồng phân đơn 6-carboxyflorescein sucxinimidyl este (6-FAM-NHS) thu được từ Anaspec. Axit trifloaxetic (Axit trifloaxetic-TFA) thu được từ Oakwood Products, West Columbia, SC. Thioanisol, phenol, triisopropylsilan (triisopropylsilan-TIS), 3,6-dioxa-1,8-octanedithiol (DODT) và isopropanol thu được từ Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Phổ khối ion hóa khử hút thấm bề mặt laze được trợ giúp chất nền (Matrix-assisted laser desorption ionization mass-spectra-MALDI-MS) được ghi trên Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Phổ khối phun điện tử (Electrospray mass-spectra-ESI-MS)

được ghi trên Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) trong cả hai phương thức ion dương và âm.

*Quy trình chung để tổng hợp peptit pha rắn (Solid-Phase Peptide Synthesis-SPPS)*

Peptit được tổng hợp bằng ít nhất, 250 µmol nhựa Wang được nạp trước /bình trên chất tổng hợp peptit ABI 433A sử dụng các quy trình nối Fastmoc™ quy mô 250 µmol. Các cột được nạp trước chứa 1mmol các Fmoc-axit amin chuẩn, ngoại trừ vị trí nối của nhóm huỳnh quang, trong đó 1 mmol Fmoc-Lys(Mtt)-OH được đặt trên cột này, được sử dụng với sự theo dõi phản hồi suất dẫn. Sự axetyl hóa đầu tận cùng-N được thực hiện bằng cách sử dụng 1 mmol axit axetic trong cột dưới các điều kiện nối chuẩn.

*Loại bỏ 4-Metyltrityl (Mtt) khỏi Lysin*

Nhựa từ chất tổng hợp này được rửa ba lần bằng diclometan và giữ ướt. 150 mL diclometan:triisopropylsilan:axit trifloaxetic 95:4:1 được chảy qua nền nhựa này trong 30 phút. Hỗn hợp này trở nên vàng đậm rồi sau đó mờ dần đến vàng nhợt. 100 mL DMF được chảy qua nền này trong 15 phút. Nhựa này sau đó được rửa ba lần bằng DMF và lọc. Thử nghiệm ninhydrin cho thấy tín hiệu mạnh với amin bậc một.

*Đánh dấu nhựa bằng 6-Carboxyfluorescein-NHS (6-FAM-NHS)*

Nhựa này được xử lý bằng 2 đương lượng 6-FAM-NHS trong 1% DIEA/DMF và khuấy hoặc lắc ở nhiệt độ xung quanh qua đêm. Khi hoàn thành, làm khô nhựa, rửa ba lần bằng DMF, rửa ba lần bằng (1% DCM và 1% metanol) và làm khô thu được nhựa màu cam âm tính với thử nghiệm ninhydrin.

*Quy trình chung để phân tách và loại bỏ bảo vệ Peptit gắn kết trên nhựa*

Peptit được phân tách khỏi nhựa bằng cách lắc trong 3 giờ ở nhiệt độ xung quanh trong dung dịch phân tách chứa 80% TFA, 5% nước, 5% thioanisol, 5% phenol, 2,5% TIS, và 2,5% EDT (1 mL/0,1g nhựa). Loại bỏ nhựa bằng cách lọc và rửa hai lần bằng TFA. Làm bay hơi TFA khỏi dịch lọc, và kết tủa sản phẩm bằng ete (10 mL/0,1g nhựa), thu hồi bằng cách ly tâm, rửa hai lần bằng ete (10 mL/0,1g nhựa) và làm khô thu được peptit thô.

*Quy trình chung để tinh chế Peptit*

Các peptit thô được tinh chế trên hệ thống HPLC bào chế Gilson chạy phần mềm phân tích Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) trên cột ép xuyên tâm chứa hai đoạn

25 × 100mm được nhồi các hạt 15 µm C18 Delta-Pak™ có cỡ lỗ 100 Å và được rửa giải bằng một trong số các phương pháp gradien được liệt kê dưới đây. Từ một đến hai millilit dung dịch peptit thô (10 mg/mL trong 90% DMSO/nước) được tinh chế cho mỗi lần tiêm. Các đỉnh chứa (các) sản phẩm từ mỗi lần chạy được thu lại và được làm đông khô. Tất cả các lần chạy điều chế là với 20 mL/phút bằng các dung môi rửa giải là đệm A: 0,1% TFA-nước và đệm B: axetonitril.

*Quy trình chung cho HPLC phân tích*

HPLC phân tích được thực hiện trên hệ thống Hewlett-Packard seri 1200 có thiết bị phát hiện dãy điốt và máy phát hiện huỳnh quang Hewlett-Packard 1046A chạy phần mềm HPLC 3D ChemStation phiên bản A.03.04 (Hewlett-Packard. Palo Alto, CA) trên cột YMC có kích thước 4,6 × 250mm được đóng nhồi các hạt 5µm ODS-AQ có kích thước lỗ 120Å và được rửa giải bằng một trong số các phương pháp gradien được liệt kê dưới đây sau khi cân bằng trước ở các điều kiện ban đầu trong 7 phút. Dung môi rửa giải là đệm A: 0,1% TFA-nước và đệm B: axetonitril. Tốc độ dòng cho tất cả gradien là 1 mL/phút.

F-Bak: Mẫu dò peptit: Axetyl--(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO: 2) INR-$NH_2$

Nhựa Fmoc-Rink amit MBHA được kéo dài sử dụng quy trình tổng hợp peptit chung để cung cấp peptit liên kết nhựa được bảo vệ (1,020 g). Loại bỏ nhóm Mtt, đánh dấu bằng 6-FAM-NHS và được phân tách và loại bỏ bảo vệ như được mô tả trên đây để tạo nên sản phẩm thô là chất rắn màu cam (0,37 g). Tinh chế sản phẩm này bằng RP-HPLC. Các phần theo đỉnh chính được thử nghiệm bằng RP-HPLC phân tích, và các phần tinh khiết được phân tách và đông khô, có đỉnh chính cung cấp hợp chất nêu ở đề mục này (0,0802g) là chất rắn màu vàng; MALDI-MS m/z = 2137,1 ($(M+H)^+$).

*Quy trình tổng hợp khác Mẫu dò peptit F-Bak*: Axetyl--(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)--(SEQ ID NO: 2)INR-$NH_2$

Peptit được bảo vệ được tập hợp trên 0,25 mmol nhựa Fmoc-Rink amit MBHA (Novabiochem) trên thiết bị tổng hợp peptit tự động 433A Applied Biosystems chạy các chu trình nối Fastmoc™ sử dụng cột 1mmol có nạp trước axit amin, ngoại trừ lysin được đánh dấu fluorescein(6-FAM), trong 1mmol Fmoc-Lys(4-metyltrityl) được cân trọng

lượng vào trong cột. Nhóm axetyl đầu tận cùng N được kết hợp bằng cách cho 1mmol axit axetic trong cột và nối như được mô tả ở đây. Loại bỏ chọn lọc nhóm 4-metyltrityl được thực hiện với dung dịch 95:4:1 DCM:TIS:TFA (theo thể tích) được chảy qua nhựa này trong 15 phút, sau đó dừng bằng dòng dimetylformamit. Cho chất đồng phân đơn 6-carboxyfluorescein-NHS phản ứng với chuỗi bên lysin trong DIEA 1% trong DMF và được khẳng định hoàn thành bằng thử nghiệm ninhydrin. Tách peptit này khỏi nhựa và các chuỗi bên được loại bỏ bảo vệ bằng cách xử lý với 80:5:5:5:2.5:2.5 TFA:nước: phenol: thioanisol:triisopropylsilan: 3,6-dioxa-1,8-octandithiol (theo thể tích), và thu hồi peptit thô bằng cách kết tủa với dietyl ete. Tinh chế peptit thô bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao pha ngược, và xác nhận và tinh chế nó được khẳng định bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao pha ngược phân tích và phép đo phổ khối hút thấm bề mặt laze được trợ giúp chất nền (m/z = 2137,1 ($(M+H)^+$)).

*Thử nghiệm chuyển năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian( Time Resolved-Fluorescence Resonance Energy Transfer-TR-FRET)*

Các hợp chất điển hình được pha loãng liên tiếp trong dimetyl sulfoxit (DMSO) bắt đầu từ 50 µM (2× nồng độ ban đầu; 10% DMSO) và 10 µL được chuyển vào trong đĩa 384 lỗ. Sau đó 10 µL hỗn hợp protein/mẫu dò/kháng thể được bổ sung vào mỗi lỗ ở nồng độ cuối cùng được liệt kê trong Bảng 1.

Bảng 1. Protein, Mẫu dò và kháng thể được sử dụng cho các thử nghiệm TR-FRET

| Protein | Mẫu dò | Protein (nM) | Mẫu dò (nM) | Kháng thể | Kháng thể (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| GST-Bcl-2 | F-Bak(SEQ. ID. No. 1) (GQVGRQLAIIGDK(6-FAM) (SEQ ID No.2)INR-amit) | 1 | 100 | Tb-kháng-GST | 1 |
| GST-Bcl-$X_L$ | F-Bak(SEQ. ID. No. 1) (GQVGRQLAIIGDK(6-FAM) (SEQ ID No.2)INR-amit) | 1 | 100 | Tb-kháng-GST | 1 |

6-FAM = 6-carboxyfluorescein.; Tb = terbium; GST = glutathion S-transferaza

Các mẫu sau đó trộn trên máy lắc trong 1 phút và ủ trong 3 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Cho mỗi thử nghiệm, mẫu dò/kháng thể và protein/mẫu dò/kháng thể được đưa vào trên mỗi đĩa thử nghiệm tương ứng là đối chứng âm tính và dương tính. Đo huỳnh quang trên Envision (Perkin Elmer) sử dụng thiết bị lọc kích thích 340/35nm và

các thiết bị lọc phát 520/525 (F-Bak peptit) và 495/510 nm (kháng thể kháng Histidin được đánh dấu Tb).

Các hằng số ức chế ($K_i$) đối với các hợp chất theo sáng chế và ABT-737, và tỷ lệ chọn lọc liên kết (Bcl-$X_L$ $K_i$:Bcl-2 $K_i$) cho mỗi liên kết được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây. Hằng số ức chế ($K_i$) là hằng số phân ly phức hệ enzym-chất ức chế hoặc phức hệ protein/phân tử nhỏ, trong đó phân tử nhỏ này là ức chế liên kết của một protein với protein khác hoặc peptit. Trong đó $K_i$ cho hợp chất được biểu diễn là ">" (lớn hơn) một giá trị số học nhất định, có nghĩa là giá trị ái lực liên kết (ví dụ, cho Bcl-$X_L$) lớn hơn các giới hạn phát hiện của thử nghiệm được sử dụng. Trong đó tỷ lệ chọn lọc liên kết đối với hợp chất được biểu diễn là ">" (lớn hơn) giá trị số học nhất định, nghĩa là tính chọn lọc của hợp chất cụ thể đối với Bcl-2 hơn Bcl-$X_L$ ít nhất là lớn bằng số được chỉ định. Trong đó $K_i$ cho hợp chất này là "<" (nhỏ hơn) giá trị số học nhất định, nghĩa là giá trị ái lực liên kết (ví dụ, đối với Bcl-2) là nhỏ hơn giới hạn phát hiện của thử nghiệm được sử dụng. CÁc hằng số ức chế được xác định sử dụng phương trình Wang (Wang Z-X., An Exact Mathematical Expression For Describing Competitive Binding Of Two Different Ligands To A Protein Molecule. *FEBS Lett.* **1995**, 360:111-4).

Bảng 2. Ái lực liên kết TR-FRET

| **Ví dụ** | Bcl-2 $K_i$, (μM) | Bcl-$X_L$ $K_i$ (μM) | Tỷ lệ chọn lọc liên kết (Bcl-$X_L$ $K_i$ /Bcl-2 $K_i$) |
|---|---|---|---|
| **ABT-737** | 0,000088 | 0,00008 | 0,9 |
| **1** | 0,006773 | 0,57833 | 85,4 |
| **18** | 0,000238 | 0,008131 | 34,2 |
| **19** | 0,000847 | 0,020027 | 23,6 |
| **20** | 0,002365 | 0,077593 | 32,8 |
| **21** | 0,005428 | 0,19038 | 35,1 |
| **22** | 0,006218 | 0,1253 | 20,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **23** | 0,006639 | 0,16782 | 25,3 |
| **24** | 0,000194 | >0,66 | >3402,1 |
| **25** | 0,00005 | 0,20519 | 4103,8 |
| **26** | 0,00014 | >0,66 | >4714,3 |
| **28** | 0,033705 | >0,66 | >19,6 |
| **29** | 0,011911 | >0,66 | >55,4 |
| **30** | 0,10292 | >0,66 | >6,4 |
| **31** | 0,036614 | >0,66 | >18,0 |
| **32** | 0,061123 | >0,66 | >10,8 |
| **33** | 0,006684 | 0,33339 | 49,9 |
| **34** | 0,001986 | 0,088007 | 44,3 |
| **36** | 0,000796 | 0,008995 | 11,3 |
| **37** | 0,000464 | 0,044422 | 95,7 |
| **40** | 0,000534 | >0,66 | >1236,0 |
| **42** | 0,000048 | 0,003841 | 80 |
| **45** | 0,000828 | >0,66 | >797,1 |
| **46** | 0,000159 | 0,018958 | 119,2 |
| **47** | 0,00663 | 0,10428 | 15,7 |
| **50** | 0,000471 | 0,090073 | 191,2 |
| **51** | 0,000252 | 0,015646 | 62,1 |
| **52** | 0,000239 | 0,079805 | 333,9 |
| **53** | 0,000081 | 0,004845 | 59,8 |
| **54** | 0,000757 | 0,082015 | 108,3 |
| **55** | 0,000196 | 0,02488 | 126,9 |
| **56** | 0,000268 | 0,012924 | 48,2 |
| **57** | 0,000068 | 0,004674 | 68,7 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **58** | 0,001085 | 0,28807 | 265,5 |
| **59** | 0,000672 | 1,255 | 1867,6 |
| **60** | 0,01893 | >0,66 | >34,9 |
| **61** | 0,05221 | >0,66 | >12,6 |
| **62** | 0,003516 | 0,5711 | 162,4 |
| **64** | 0,000523 | 0,040334 | 77,1 |
| **65** | 0,004558 | 0,021805 | 4,8 |
| **67** | 0,28867 | >0,66 | >2,3 |
| **68** | 0,001227 | 0,013969 | 11,4 |
| **69** | 0,001245 | 0,092074 | 74 |
| **70** | 0,001192 | 0,074407 | 62,4 |
| **71** | 0,006233 | >0,66 | >105,9 |
| **72** | 0,003022 | 0,052359 | 17,3 |
| **73** | 0,001697 | 0,016885 | 9,9 |
| **74** | 0,00002 | 0,025249 | 1262,5 |
| **75** | 0,000125 | 0,10653 | 852,2 |
| **76** | 0,000051 | 0,003288 | 64,5 |
| **78** | 0,11251 | >0,66 | >5,9 |
| **79** | 0,00205 | 0,0972 | 47,4 |
| **85** | 0,000236 | 0,011521 | 48,8 |
| **86** | 0,000212 | 0,010522 | 49,6 |
| **87** | 0,000762 | 0,40679 | 533,8 |
| **88** | 0,000069 | 0,004642 | 67,3 |
| **89** | 0,000129 | 0,007453 | 57,8 |
| **90** | 0,002134 | 0,28384 | 133 |
| **91** | 0,000193 | 0,010191 | 52,8 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **92** | 0,004375 | 0,34857 | 79,7 |
| **93** | 0,000231 | 0,013861 | 60 |
| **94** | 0,00007 | 0,002317 | 33,1 |
| **95** | 0,00006 | 0,015699 | 261,7 |
| **96** | 0,000047 | 0,008781 | 186,8 |
| **97** | 0,000027 | 0,002611 | 96,7 |
| **98** | 0,000013 | >0,66 | >50769,2 |
| **99** | 0,00004 | 0,00553 | 138,3 |
| **100** | 0,000116 | 0,008288 | 71,4 |
| **101** | 0,000092 | 0,011152 | 121,2 |
| **102** | 0,000035 | 0,002242 | 64,1 |
| **103** | 0,000056 | 0,11738 | 2096,1 |
| **104** | 0,000077 | 0,049106 | 637,7 |
| **105** | 0,00008 | 0,005016 | 62,7 |
| **107** | 0,002087 | 0,13041 | 62,5 |
| **108** | 0,002342 | 0,059639 | 25,5 |
| **109** | 0,000161 | >0,66 | >4099,4 |
| **114** | 0,000096 | 0,014325 | 149,2 |
| **115** | 0,000176 | 0,027527 | 156,4 |
| **116** | 0,000036 | 0,008305 | 230,7 |
| **117** | 0,002299 | >0,66 | >287,1 |
| **118** | 0,000769 | >0,66 | >858,3 |
| **119** | 0,000622 | 0,23029 | 370,2 |
| **120** | 0,000443 | 0,099593 | 224,8 |
| **121** | 0,000001 | 0,000388 | 388 |
| **122** | 0,000058 | 0,012144 | 209,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **123** | 0,000015 | 0,001372 | 91,5 |
| **124** | 0,000335 | 0,073725 | 220,1 |
| **125** | 0,000003 | 0,011637 | 3879 |
| **126** | 0,000012 | 0,1629 | 13575 |
| **127** | 0,000459 | >0,66 | >1437,9 |
| **128** | 0,000051 | 0,363 | 7117,6 |
| **129** | 0,000056 | >0,66 | >11785,7 |
| **130** | 0,00014 | >0,66 | >4714,3 |
| **131** | 0,000106 | 0,24297 | 2292,2 |
| **132** | 0,000553 | 0,31529 | 570,1 |
| **133** | 0,000009 | 0,000281 | 31,2 |
| **134** | 0,000052 | 0,01805 | 347,1 |
| **135** | 0,000008 | 0,006239 | 779,9 |
| **136** | 0,000259 | 0,061863 | 238,9 |
| **137** | 0,000305 | 0,015977 | 52,4 |
| **138** | 0,000009 | 0,005174 | 574,9 |
| **139** | 0,000101 | 0,010416 | 103,1 |
| **140** | 0,004726 | >0,66 | >139,7 |
| **141** | 0,000673 | 0,028642 | 42,6 |
| **142** | 0,003664 | 0,10184 | 27,8 |
| **143** | 0,002232 | 0,075383 | 33,8 |
| **144** | 0,053902 | >0,66 | >12,2 |
| **145** | 0,00003 | 0,012029 | 401 |
| **146** | 0,044184 | >0,66 | >14,9 |
| **147** | 0,000514 | >0,66 | >1284,0 |
| **148** | 0,00289 | >0,66 | >228,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **149** | 0,000265 | >0,66 | >2490,6 |
| **150** | 0,000014 | 0,009338 | 667 |
| **151** | 0,000162 | >0,66 | >4074,1 |
| **152** | 0,000026 | 0,000412 | 15,8 |
| **153** | 0,000265 | 0,093006 | 351 |
| **154** | 0,000133 | 0,005375 | 40,4 |
| **155** | 0,000484 | 0,037667 | 77,8 |
| **156** | 0,000116 | 0,006155 | 53,1 |
| **157** | 0,004454 | >0,66 | >148,2 |
| **158** | 0,06478 | >0,66 | >10,2 |
| **161** | 0,00171 | >0,66 | >386,0 |
| **162** | 0,001348 | 0,16692 | 123,8 |
| **163** | 0,005616 | >0,66 | >117,5 |
| **164** | 0,000963 | 0,13795 | 143,3 |
| **165** | 0,000823 | 0,036585 | 44,5 |
| **166** | 0,000459 | 0,00327 | 7,1 |
| **169** | 0,00097 | 0,088637 | 91,4 |
| **170** | 0,000126 | 0,003802 | 30,2 |
| **171** | 0,002942 | 0,052053 | 17,7 |
| **172** | 0,002048 | 0,06569 | 32,1 |
| **173** | 0,000108 | 0,022102 | 204,6 |
| **174** | 0,000105 | 0,062087 | 591,3 |
| **175** | 0,0001 | >0,660 | >6600 |
| **176** | 0,00018 | 0,032 | 177,8 |
| **177** | 0,000165 | 0,132 | 799,7 |
| **178** | 0,000226 | >0,660 | >2915,8 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **179** | 0,000181 | >0,660 | >3642,4 |
| **180** | 0,000192 | >0,660 | >3438,6 |
| **181** | 0,000291 | >0,660 | >2271,9 |
| **182** | 0,000087 | >0,660 | >7595,8 |
| **183** | 0,000039 | 0,009428 | 240,5 |
| **184** | 0,000281 | >0,660 | >2345,3 |
| **185** | 0,000228 | 0,082582 | 361,5 |
| **186** | 0,00001 | 0,011199 | 1069,2 |
| **187** | 0,000329 | >0,660 | >2003,9 |
| **188** | 0,000102 | 0,11529 | 1135,4 |
| **189** | 0,000144 | 0,051724 | 358,6 |
| **190** | 0,000512 | 0,097064 | 189,6 |
| **191** | 0,000073 | 0,009162 | 125,2 |
| **194** | 0,000151 | 0,032029 | 212,4 |
| **195** | 0,000039 | 0,00671 | 170,2 |
| **196** | 0,000032 | >0,660 | >20552,4 |
| **197** | 0,000025 | 0,004837 | 193 |
| **198** | 0,003966 | >0,660 | >166,4 |
| **199** | 0,000014 | 0,005231 | 369,8 |
| **200** | 0,0001 | >0,660 | >6588,8 |
| **201** | 0,000125 | 0,024585 | 196,6 |
| **202** | 0,000052 | 0,005073 | 97,1 |
| **203** | 0,000031 | 0,004305 | 139,5 |
| **204** | 0,000145 | 0,042341 | 291,3 |
| **205** | 0,000005 | 0,003573 | 658,6 |
| **206** | 0,000083 | >0,660 | >7916,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **207** | 0,000218 | >0,660 | >3021,3 |
| **208** | 0,000589 | >0,660 | >1120,6 |
| **209** | 0,000267 | >0,660 | >2476,0 |
| **210** | 0,000624 | >0,660 | >1057,6 |
| **211** | 0,000009 | 0,005612 | 651,1 |
| **212** | 0,000737 | >0,660 | >895,1 |
| **213** | < 0,00001 | >0,660 | >66000 |
| **214** | 0,000082 | 0,064044 | 776,6 |
| **215** | 0,000503 | 0,060768 | 120,8 |
| **216** | 0,000615 | >0,660 | >1073,2 |
| **217** | 0,000262 | 0,044761 | 171,1 |
| **218** | 0,000131 | 0,096873 | 738,2 |
| **219** | 0,000236 | 0,029861 | 126,8 |
| **220** | 0,000192 | 0,031387 | 163,7 |
| **221** | 0,000057 | 0,1701 | 3005,2 |
| **222** | 0,000107 | 0,13661 | 1275,3 |
| **223** | 0,000169 | 0,097266 | 574,1 |
| **224** | <0,00001 | 0,000999 | >99,9 |
| **225** | 0,00001 | 0,003482 | >348,2 |
| **226** | 0,000017 | 0,009928 | 577,7 |
| **227** | 0,006831 | >0,660 | >96,6 |
| **228** | 0,004669 | >0,660 | >141,4 |
| **229** | 0,049413 | >0,660 | >13,4 |
| **230** | 0,008819 | >0,660 | >74,8 |
| **231** | 0,000918 | >0,660 | >718,8 |
| **232** | 0,00046 | 0,19749 | 429,1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **233** | 0,000243 | >0,660 | >2714,3 |
| **234** | 0,000369 | 0,024503 | 66,3 |
| **235** | 0,000252 | 0,058196 | 231,4 |
| **236** | 0,000369 | >0,660 | >1787,6 |
| **237** | 0,000401 | 0,268 | 668,3 |
| **238** | 0,00043 | >0,660 | >1534,3 |
| **239** | 0,000252 | 0,10842 | 430,9 |
| **240** | 0,00083 | >0,660 | >795,4 |
| **241** | 0,006091 | >0,660 | >108,3 |
| **242** | 0,001796 | >0,660 | >367,6 |
| **243** | 0,00028 | >0,660 | >2357,6 |
| **244** | 0,00016 | >0,660 | >4136,9 |
| **245** | 0,001617 | >0,660 | >408,2 |
| **246** | 0,000783 | 0,38418 | 490,9 |
| **247** | 0,000188 | 0,027265 | 145,3 |
| **248** | 0,000013 | 0,15503 | 12079,6 |
| **249** | 0,00009 | >0,660 | >7302,0 |
| **250** | 0,000266 | 0,21547 | 811 |
| **251** | 0,000328 | 0,47166 | 1438,5 |
| **252** | 0,000077 | >0,660 | >8570,3 |
| **253** | 0,000142 | >0,660 | >4663,3 |
| **254** | 0,000126 | 0,053315 | 421,7 |
| **255** | 0,007834 | >0,660 | >84,2 |
| **256** | 0,00012 | >0,660 | >5519,8 |
| **257** | 0,000171 | 0,017126 | 100,2 |
| **258** | 0,000048 | 0,004085 | 86 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **259** | 0,001995 | >0,660 | >330,9 |
| **260** | 0,001087 | >0,660 | >607,2 |
| **261** | 0,000088 | >0,660 | >7530,1 |
| **262** | 0,003001 | >0,660 | 219,9 |
| **263** | 0,000316 | >0,660 | >2090,0 |
| **264** | 0,000235 | >0,660 | >2808,4 |
| **265** | 0,001698 | >0,660 | >388,8 |
| **266** | 0,000183 | >0,660 | >3607,7 |
| **267** | 0,000454 | >0,660 | >1453,3 |
| **268** | 0,000092 | 0,14465 | 1563,9 |
| **269** | nd | nd | nd |
| **270** | 0,003314 | >0,660 | >199,1 |
| **271** | 0,006156 | >0,660 | >107,2 |
| **272** | 0,000011 | >0,660 | >58011,8 |
| **273** | 0,000076 | 0,18104 | 2396,1 |
| **274** | 0,000135 | 0,032908 | 244,6 |
| **275** | 0,000097 | >0,660 | >6832,4 |
| **276** | 0,000144 | 0,38147 | 2650,8 |
| **277** | 0,029684 | >0,660 | >22,2 |
| **278** | 0,00071 | >0,660 | >929,4 |
| **279** | 0,000095 | >0,660 | >6923,2 |
| **280** | 0,000178 | 0,19477 | 1097,2 |
| **281** | 0,000076 | 0,11925 | 1558,9 |
| **282** | 0,000164 | 0,56153 | 3434,4 |
| **283** | 0,047464 | >0,660 | >13,9 |
| **284** | 0,001552 | >0,660 | >425,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **285** | 0,006994 | >0,660 | >94,4 |
| **286** | 0,000567 | >0,660 | >1165,0 |
| **287** | nd | nd | nd |
| **288** | 0,000177 | >0,660 | >3730,9 |
| **289** | 0,000112 | >0,660 | >5917,7 |
| **290** | 0,000365 | >0,660 | >1808,5 |
| **291** | 0,00056 | >0,660 | >1179,1 |
| **292** | 0,000598 | >0,660 | >1104,2 |
| **293** | 0,000516 | 0,2604 | 505,1 |
| **294** | 0,000258 | 0,065126 | 252 |
| **295** | 0,000183 | 0,10971 | 599,4 |
| **296** | 0,000651 | >0,660 | >1014,4 |
| **297** | 0,000128 | 0,28281 | 2209,5 |
| **298** | 0,000315 | 0,44593 | 1415,7 |
| **299** | 0,000425 | 0,24551 | 577,7 |
| **300** | nd | >0,660 | nd |
| **301** | 0,000291 | >0,660 | >2268,0 |
| **302** | 0,000504 | >0,660 | >1309,5 |
| **303** | 0,00148 | >0,660 | >445,9 |
| **304** | 0,000678 | >0,660 | >973,5 |
| **305** | 0,003684 | >0,660 | >179,2 |
| **306** | 0,000077 | 0,047895 | 622 |
| **307** | 0,003727 | >0,660 | >177,1 |
| **308** | 0,057376 | >0,660 | >11,5 |
| **309** | 0,004417 | >0,660 | >149,4 |
| **310** | 0,000049 | >0,660 | >13469,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **311** | 0,00026 | >0,660 | >2538,5 |
| **312** | 0,00034 | >0,660 | >1941,2 |
| **313** | 0,000044 | 0,066 | 1500 |
| **314** | 0,003066 | >0,660 | >215,3 |
| **315** | 0,003461 | >0,660 | >190,7 |
| **316** | 0,000149 | 0,079528 | 533,7 |
| **317** | 0,002798 | >0,660 | >235,9 |
| **318** | 0,001468 | 0,15067 | 102,6 |
| **319** | 0,000413 | 0,20791 | 503,4 |
| **320** | 0,001243 | 0,12873 | 103,6 |
| **321** | 0,000689 | >0,660 | >957,9 |
| **322** | 0,000184 | >0,660 | >3591,4 |
| **323** | 0,000949 | >0,660 | >695,2 |
| **324** | 0,001481 | >0,660 | >445,7 |
| **325** | 0,002331 | >0,660 | >283,1 |
| **326** | 0,000116 | >0,660 | >5708,8 |
| **327** | 0,000031 | 0,095575 | 3035,4 |
| **328** | 0,001859 | >0,660 | >355,0 |
| **329** | 0,000285 | >0,660 | >2319,5 |
| **330** | 0,074915 | >0,660 | >8,8 |
| **331** | 0,008266 | >0,660 | >79,8 |
| **332** | 0,012582 | >0,660 | >52,5 |
| **333** | 0,000089 | >0,660 | >7415,7 |
| **334** | 0,000179 | >0,660 | >3697,5 |
| **335** | 0,000438 | >0,660 | >1508,2 |
| **336** | 0,000105 | 0,24152 | 2301,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **337** | 0,000535 | >0,660 | >1233,3 |
| **338** | 0,000403 | >0,660 | >1637,7 |
| **339** | 0,014136 | >0,660 | >46,7 |
| **340** | 0,007593 | >0,660 | >86,9 |
| **341** | 0,012998 | >0,660 | >50,8 |
| **342** | 0,025752 | >0,660 | >25,6 |
| **343** | 0,000576 | >0,660 | >1145,9 |
| **344** | 0,000284 | 0,44708 | 1576,9 |
| **345** | 0,001146 | >0,660 | >575,9 |
| **346** | 0,000018 | 0,20364 | 11405,2 |
| **347** | 0,000243 | 0,30556 | 1256,7 |
| **348** | 0,000302 | 0,029266 | 97,1 |
| **349** | 0,000467 | 0,024235 | 51,9 |
| **350** | 0,00597 | >0,660 | >110,6 |
| **351** | 0,001576 | >0,660 | >418,7 |
| **352** | 0,006825 | >0,660 | >96,7 |
| **353** | 0,000292 | >0,660 | >2260,0 |
| **354** | 0,000036 | 0,00541 | 148,8 |
| **355** | 0,00012 | >0,660 | >5489,5 |
| **356** | 0,005015 | >0,660 | >131,6 |
| **357** | 0,001336 | >0,660 | >493,9 |
| **358** | 0,005417 | >0,660 | >121,8 |
| **359** | 0,013481 | >0,660 | >49,0 |
| **360** | 0,000228 | 0,14423 | 633,9 |
| **361** | 0,007128 | >0,660 | >92,6 |
| **362** | 0,000082 | 0,28999 | 3548,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **363** | 0,00018 | >0,660 | >3670,5 |
| **364** | 0,000006 | 0,07596 | 12197,3 |
| **365** | 0,001077 | >0,660 | >612,9 |
| **366** | 0,005457 | >0,660 | >121,0 |
| **367** | 0,004608 | >0,660 | >143,2 |
| **368** | >1,195 | >0,660 | - |
| **369** | 0,8382 | >0,660 | >0,8 |
| **370** | 0,000904 | >0,660 | >729,9 |
| **371** | 0,008376 | >0,660 | >78,8 |
| **372** | >1,195 | >0,660 | - |
| **374** | 0,002266 | >0,660 | >291,2 |
| **375** | 0,011254 | >0,660 | >58,6 |
| **376** | 0,022405 | >0,660 | >29,5 |
| **377** | 0,00014 | 0,32457 | 2317,4 |
| **378** | 0,063003 | >0,660 | >10,5 |
| **379** | 0,25595 | >0,660 | >2,6 |
| **380** | 0,000083 | 0,17491 | 2107,3 |
| **381** | 0,000054 | 0,024207 | 448,3 |
| **382** | 0,00115 | >0,660 | >573,9 |
| **383** | 0,00217 | >0,660 | >304,1 |
| **384** | 0,000076 | >0,660 | >8684,2 |
| **385** | 0,000062 | 0,12998 | 2096,5 |
| **386** | 0,000239 | 0,11818 | 494,5 |
| **387** | 0,000162 | 0,27983 | 1723,4 |
| **388** | 0,000188 | 0,034845 | 185,1 |
| **389** | 0,000098 | 0,067181 | 685,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **390** | 0,000341 | 0,11581 | 339,6 |
| **391** | 0,00354 | >0,660 | >186,4 |
| **392** | 0,00038 | 0,121691 | 320,2394737 |
| **393** | 0,000083 | 0,0921 | 1109,638554 |
| **394** | 0,002507 | > 660 | > 263262,863980854 |
| **395** | 0,000798 | 0,018843 | 23,62136616 |
| **396** | 0,11567 | > 660 | >5705,88743840235 |
| **397** | 0,022972 | > 660 | >28730,6285913286 |
| **398** | 0,001233 | 0,083449 | 67,68513261 |
| **399** | 0,002923 | > 660 | > 225764,520763495 |
| **400** | < 0,00001 | 0,036438 | > 3643,8 |
| **401** | < 0,00001 | 0,001621 | > 162,14 |
| **402** | 0,00003 | 0,004152 | 137,4441318 |
| **403** | 0,000003 | 0,024340 | 8250,567777 |
| **404** | 0,000012 | 0,030268 | 2423,47572 |
| **405** | 0,000040 | 0,055325 | 1394,84167 |
| **406** | 0,000035 | 0,044553 | 1263,771487 |
| **407** | 0,000015 | 0,074556 | 4930,626281 |
| **408** | 0,000002 | 0,028131 | 13701,71935 |
| **409** | < 0,000010 | 0,017485 | 1748,5 |
| **410** | 0,000055 | 0,101630 | 1838,625057 |
| **411** | 0,000003 | 0,007453 | 2352,34518 |
| **412** | 0,000021 | 0,135210 | 6545,480951 |
| **413** | 0,000120 | 0,096802 | 803,8030391 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **414** | 0,000007 | 0,095640 | 13930,52218 |
| **415** | 0,000002 | 0,026900 | 17326,89211 |
| **416** | 0,000023 | 0,059112 | 2568,970013 |
| **417** | 0,000046 | 0,003986 | 87,05823249 |
| **418** | 0,000004 | 0,001566 | 404,6578954 |
| **419** | 0,000197 | 0,211240 | 1070,762368 |
| **420** | 0,000063 | 0,072108 | 1153,285139 |
| **421** | 0,000026 | 0,054039 | 2089,513572 |
| **422** | 0,000071 | 0,289500 | 4073,448713 |
| **423** | < 0,000010 | 0,007566 | 756,62 |
| **424** | < 0,000010 | 0,007825 | 782,52 |
| **425** | 0,000003 | 0,003995 | 1282,243051 |
| **426** | 0,000007 | 0,004311 | 604,2384997 |
| **427** | 0,000002 | 0,085636 | 34408,55031 |
| **428** | 0,000003 | 0,015643 | 5832,15271 |
| **429** | < 0,000010 | 0,001407 | 140,65 |
| **430** | < 0,000010 | 0,000998 | 99,767 |
| **431** | < 0,000010 | 0,006774 | 677,36 |
| **432** | 0,000023 | 0,009298 | 408,8250813 |
| **433** | < 0,000010 | 0,002286 | 228,55 |
| **434** | 0,000052 | 0,075474 | 1459,393611 |
| **435** | 0,000017 | 0,032896 | 1935,058824 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **436** | 0,000011 | 0,006500 | 590,9090909 |
| **437** | < 0,000010 | 0,000514 | 51,4 |
| **438** | < 0,000010 | 0,000345 | 34,5 |
| **439** | < 0,000010 | 0,014968 | 1496,8 |
| **440** | < 0,000010 | 0,045491 | 4549,1 |
| **441** | < 0,000010 | 0,024219 | 2421,9 |
| **442** | < 0,000010 | 0,033589 | 3358,9 |
| **443** | < 0,000010 | 0,019357 | 1935,7 |
| **444** | 0,000112 | 0,081494 | 727,625 |
| **445** | 0,000028 | 0,013557 | 484,1785714 |
| **446** | 0,000038 | 0,019318 | 508,3684211 |
| **447** | 0,000028 | 0,065838 | 2373,053633 |
| **448** | 0,000005 | 0,014610 | 3119,262138 |
| **449** | 0,000240 | 0,017841 | 74,40260228 |
| **450** | 0,000299 | 0,032065 | 107,2874494 |
| **451** | < 0,000010 | 0,003599 | 359,92 |
| **452** | < 0,000010 | 0,006004 | 600,39 |
| **453** | < 0,000010 | 0,003630 | 363,04 |
| **454** | 0,000026 | 0,018906 | 735,2415027 |
| **455** | 0,000004 | 0,000619 | 139,3622053 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **456** | < 0,000010 | 0,000540 | 53,991 |
| **457** | 0,000045 | 0,330930 | 7413,638604 |
| **458** | < 0,000010 | 0,002372 | 237,24 |
| **459** | < 0,000010 | 0,005416 | 541,58 |
| **460** | 0,000049 | 0,028982 | 586,5495537 |
| **461** | 0,000093 | 0,003650 | 39,43935939 |
| **462** | 0,000026 | 0,018425 | 710,8410494 |
| **463** | 0,000007 | 0,043884 | 6042,880159 |
| **464** | 0,000081 | 0,521110 | 6431,789289 |
| **465** | 0,000025 | 0,037216 | 1472,443126 |
| **467** | 0,000080 | 0,13291 | 1653,027213 |
| **473** | 0,079276 | 0,19124 | 2,412331601 |

nd = chưa xác định

Bảng 2 cho thấy tính hữu ích của các hợp chất có công thức I trong việc ức chế chức năng protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình. Cũng bất ngờ khi chứng minh được rằng các hợp chất này có ái lực kém hơn tương đối so với protein Bcl-xL chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình, mà lần lượt thu được đáp ứng các tỷ lệ chọn lọc liên kết cao (Bcl-xL $K_i$ / Bcl-2 $K_i$) nằm trong khoảng từ >2 đến > 263, 263. Tính chọn lọc này đối với protein Bcl-2 là lớn hơn đáng kể so với các hợp chất được bộc lộ trước đây trong PCT US 2004/36770 và PCT US 2004/367911, điển hình là ABT-737 trong Bảng 2.

Đối với một số hợp chất (ví dụ, 192 và 193), thử nghiệm này không phát hiện thấy hoạt tính bất kỳ kháng lại Bcl-2 hoặc Bcl-XL dưới các điều kiện được nêu trên đây trong phần mô tả thí nghiệm cho thử nghiệm FRET. Vì chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng, các giới hạn phát hiện trên và dưới trong thử nghiệm bị ảnh hưởng bởi các điều kiện thí nghiệm, và đối với thử nghiệm FRET cụ thể là, bởi nồng độ mẫu dò được sử dụng. Vì các hợp chất theo ví dụ 192 và 193 cho thấy các giá trị $K_i$ lớn hơn các giới

hạn phát hiện trong dạng thử nghiệm được sử dụng, có thể nói rằng ái lực của chúng đối với Bcl-2 và Bcl-XL là nhỏ hơn giới hạn phát hiện trên của các thử nghiệm này. Tuy nhiên, chúng có thể vẫn có ái lực đối với một hoặc cả hai protein, và sáng chế hy vọng rằng chúng cũng có tính chọn lọc đối với Bcl-2.

*Thử nghiệm khả năng sống của tế bào tiểu cầu*

Huyết tương giàu tiểu cầu (Platelet-rich plasma-PRP) (được bào chế trong phòng thí nghiệm theo các kỹ thuật thông thường) được ủ với ABT-737 (4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(((1R)-3-(dimetylamino)-1-((phenylthio)metyl)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit) hoặc các hợp chất theo sáng chế ở các nồng độ khác nhau trong năm giờ ở 37°C. Sau khi ủ, làm cân bằng tiểu cầu đến nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và sau đó bổ sung thể tích tương đương chất phản ứng Cell Titer Glo (Promega Corporation). Trộn các mẫu trong hai phút và sau đó cho cân bằng trong 10 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Huỳnh quang được tạo ra từ các mẫu này được định lượng sử dụng máy đọc đĩa LJL Analyst. Các giá trị $IC_{50}$ là nồng độ hợp chất cần để ức chế 50% khả năng sống tế bào.

*Thử nghiệm khả năng sống của tế bào FL5.12/Bcl-2*

FL5.12 là dòng tế bào chuột tiền lymphô bào phụ thuộc IL-3 mà trải qua sự chết tế bào theo chương trình khi thu hồi IL-3 là kết quả của sự điều hòa tăng của các protein Bcl-2 tiền chết tế bào theo chương trình như Bim và Puma. Sự biểu hiện quá mức ổn định của protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình (FL5.12/Bcl-2) bảo vệ chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình gây ra bởi sự thu hồi IL-3 do sự cô lập của Bim và Puma. [Refs. Harada, et.al. *PNAS* 101, 15313 (2004); Certo, et.al. *Cancer Cell* 9, 351 (2006).]. Khả năng của các hợp chất giết các tế bào FL5.12/Bcl-2 khi thu hồi IL-3 là phép đo trực tiếp các hợp chất này' khả năng ức chế chức năng của protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình.

Các thể chuyển nhiễm ổn định biểu hiện quá mức FL5.12/Bcl-2 kiểu dại được nuôi cấy trong RPMI-1640 được bổ sung 2 mM L-glutamin, 10% FBS, 1 mM natri pyruvat, 2 mM HEPES, 1% penixilin/streptomyxin (Invitrogen), 57 μM β-ME, và 10% môi trường có điều kiện WEHI-3B (nguồn IL-3) và được duy trì ở 37°C chứa 5% $CO_2$. Rửa $1x10^6$ tế bào/ml 1 lần PBS và tái tạo huyền phù trong môi trường không bổ sung 10% WEHI-3B trong 48 giờ trước các thử nghiệm gây độc tế bào. Sau đó các tế bào

được xử lý trong 24 giờ nữa khi có mặt nhiều nồng độ khác nhau các hợp chất được chỉ định. Khả năng sống của tế bào được đánh giá bằng thử nghiệm CellTitre Glo (Promega Corp.) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Phân tích dữ liệu được thực hiện sử dụng GraphPad Prism 4.0 và các kết quả được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3. Hoạt tính tế bào

| | FL5,12/Bcl-2 | Tiểu cầu chó | Tỷ lệ tính chọn lọc |
|---|---|---|---|
| | $EC_{50}$ (μM) | $EC_{50}$ (μM) | (Tiểu cầu $EC_{50}$ / FL5,12/Bcl-2 $EC_{50}$) |
| **ABT-737** | 0,025 | 0,282 | 11 |
| **18** | 0,123 | 29,69 | 241 |
| **21** | 1,01 | >50 | >49 |
| **22** | 0,825 | >50 | >61 |
| **23** | 1,44 | >50 | >35 |
| **24** | 0,055 | >50 | >906 |
| **25** | 0,049 | >50 | >1020 |
| **26** | 0,035 | >50 | >1429 |
| **40** | 0,165 | >50 | >303 |
| **45** | 0,139 | >50 | >360 |
| **46** | 0,041 | 30 | 725 |
| **52** | 0,016 | >50 | >3164 |
| **53** | 0,011 | 18,325 | 1697 |
| **54** | 0,064 | >50 | >785 |
| **55** | 0,022 | 36 | 1614 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **56** | 0,049 | 27 | 554 |
| **57** | 0,016 | 16,8 | 1077 |
| **68** | 0,044 | >50 | >1144 |
| **69** | 0,075 | >50 | >666 |
| **70** | 0,111 | >50 | >450 |
| **71** | 0,46 | >50 | >107 |
| **72** | 0,154 | >50 | >325 |
| **73** | 0,14 | 23,22 | 166 |
| **74** | 0,008 | 16,71 | 1989 |
| **75** | 0,022 | 17,73 | 821 |
| **76** | 0,039 | 8,66 | 221 |
| **86** | 0,074 | 36,27 | 489 |
| **88** | 0,032 | 19,87 | 613 |
| **89** | 0,065 | 31,95 | 495 |
| **94** | 0,04 | 23,85 | 590 |
| **96** | 0,011 | 22,27 | 2043 |
| **97** | 0,013 | 14,1 | 1052 |
| **98** | 0,004 | 17,94 | 4849 |
| **99** | 0,009 | 21,72 | 2440 |
| **100** | 0,015 | 31,25 | 2029 |
| **102** | 0,02 | 20,21 | 996 |
| **103** | 0,014 | 31,35 | 2305 |
| **104** | 0,021 | >50 | >2392 |
| **105** | 0,013 | 30,31 | 2262 |
| **106** | 0,009 | 15,24 | 1657 |
| **109** | 0,036 | >50 | >1404 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **120** | 0,319 | >50 | >157 |
| **121** | 0,038 | 0,309 | 8 |
| **122** | 0,04 | >50 | >1259 |
| **123** | 0,087 | 2,81 | 32 |
| **125** | 0,01 | 44,83 | 4719 |
| **126** | 0,031 | >50 | >1618 |
| **128** | 0,025 | >50 | >2000 |
| **129** | 0,021 | >50 | >2415 |
| **130** | 0,197 | >50 | >254 |
| **131** | 0,031 | >50 | >1597 |
| **132** | 0,042 | >50 | >1196 |
| **133** | 0,02 | 0,095 | 5 |
| **134** | 0,048 | 4,72 | 98 |
| **135** | 0,042 | 4,55 | 108 |
| **136** | 0,19 | >50 | >263 |
| **137** | 0,281 | >50 | >178 |
| **138** | 0,029 | 17,75 | 616 |
| **139** | 0,046 | 38,5 | 841 |
| **140** | 2,13 | >50 | >23 |
| **141** | 0,076 | >50 | >661 |
| **142** | 0,27 | >50 | >185 |
| **143** | 0,199 | >50 | >251 |
| **144** | 0,046 | 40,02 | 864 |
| **145** | 0,004 | 3,21 | 730 |
| **146** | 0,152 | 21,97 | 145 |
| **147** | 0,009 | 17,62 | 1895 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **148** | 0,071 | 19,77 | 278 |
| **149** | 0,013 | 16,74 | 1298 |
| **150** | 0,006 | 2,9 | 509 |
| **151** | 0,049 | 31,4 | 642 |
| **152** | 0,009 | 2,66 | 283 |
| **154** | 0,085 | 29 | 343 |
| **155** | 0,421 | >50 | >119 |
| **166** | 0,153 | >50 | >327 |
| **170** | 0,015 | 7,35 | 507 |
| **171** | 0,276 | >50 | >181 |
| **172** | 0,194 | >50 | >257 |
| **173** | 0,011 | >50 | >4587 |
| **174** | 0,011 | 19,5 | 1857 |
| **175** | 0,0062 | nd | nd |
| **176** | 0,0585 | nd | nd |
| **177** | 0,01966 | nd | nd |
| **178** | 0,0186 | nd | nd |
| **179** | 0,02346 | nd | nd |
| **180** | 0,02047 | nd | nd |
| **181** | 0,03353 | nd | nd |
| **182** | 0,01242 | nd | nd |
| **183** | 0,03077 | nd | nd |
| **184** | 0,02698 | nd | nd |
| **185** | 0,06335 | nd | nd |
| **186** | 0,02036 | nd | nd |
| **187** | 0,34128 | nd | nd |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **188** | 0,02466 | nd | nd |
| **189** | 0,01489 | nd | nd |
| **190** | 0,02421 | nd | nd |
| **191** | 0,01172 | nd | nd |
| **192** | > 0,5 | nd | nd |
| **193** | > 0,5 | nd | nd |
| **194** | 0,02697 | nd | nd |
| **195** | 0,01124 | nd | nd |
| **196** | 0,01236 | nd | nd |
| **197** | 0,00618 | nd | nd |
| **198** | nd | nd | nd |
| **199** | 0,02854 | nd | nd |
| **200** | 0,00629 | nd | nd |
| **201** | 0,0174 | nd | nd |
| **202** | 0,01383 | nd | nd |
| **203** | 0,0223 | nd | nd |
| **204** | 0,02738 | nd | nd |
| **205** | 0,03753 | nd | nd |
| **206** | 0,00501 | nd | nd |
| **207** | 0,1199 | nd | nd |
| **208** | 0,26403 | nd | nd |
| **209** | 0,13896 | nd | nd |
| **210** | 0,25691 | nd | nd |
| **211** | 0,01713 | nd | nd |
| **212** | > 0,5 | nd | nd |
| **213** | 0,43216 | nd | nd |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **214** | 0,01569 | nd | nd |
| **215** | 0,11576 | nd | nd |
| **216** | 0,03985 | nd | nd |
| **217** | 0,02083 | nd | nd |
| **218** | 0,033 | nd | nd |
| **219** | 0,02296 | nd | nd |
| **220** | 0,02403 | nd | nd |
| **221** | 0,14872 | nd | nd |
| **222** | 0,02366 | nd | nd |
| **223** | 0,03713 | nd | nd |
| **224** | 0,02116 | nd | nd |
| **225** | 0,02989 | nd | nd |
| **226** | 0,02301 | nd | nd |
| **227** | > 0,5 | nd | nd |
| **228** | > 0,5 | nd | nd |
| **229** | > 0,5 | nd | nd |
| **230** | 0,17755 | nd | nd |
| **231** | 0,0509 | nd | nd |
| **232** | 0,01228 | nd | nd |
| **233** | nd | nd | nd |
| **234** | nd | nd | nd |
| **235** | nd | nd | nd |
| **236** | nd | nd | nd |
| **237** | nd | nd | nd |
| **238** | 0,05896 | nd | nd |
| **239** | 0,01764 | nd | nd |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **240** | 0,20943 | nd | nd |
| **241** | nd | nd | nd |
| **242** | 0,16457 | nd | nd |
| **243** | 0,028 | nd | nd |
| **244** | 0,02025 | nd | nd |
| **245** | 0,07244 | nd | nd |
| **246** | 0,048 | nd | nd |
| **247** | 0,01607 | nd | nd |
| **248** | 0,04981 | nd | nd |
| **249** | 0,0412 | nd | nd |
| **250** | 0,07951 | nd | nd |
| **251** | 0,07812 | nd | nd |
| **252** | 0,00662 | nd | nd |
| **253** | 0,00758 | nd | nd |
| **254** | 0,01693 | nd | nd |
| **255** | > 0,5 | nd | nd |
| **256** | 0,00889 | nd | nd |
| **257** | 0,00934 | nd | nd |
| **258** | 0,00911 | nd | nd |
| **259** | > 0,5 | nd | nd |
| **260** | 0,05944 | nd | nd |
| **261** | 0,01701 | nd | nd |
| **262** | 0,17622 | nd | nd |
| **263** | 0,02835 | nd | nd |
| **264** | 0,02571 | nd | nd |
| **265** | 0,24417 | nd | nd |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **266** | 0,01148 | nd | nd |
| **267** | 0,05643 | nd | nd |
| **268** | 0,06822 | nd | nd |
| **269** | nd | nd | nd |
| **270** | 0,42893 | nd | nd |
| **271** | > 0,5 | nd | nd |
| **272** | 0,19406 | nd | nd |
| **273** | 0,07001 | nd | nd |
| **274** | 0,15519 | nd | nd |
| **275** | 0,03801 | nd | nd |
| **276** | 0,06218 | nd | nd |
| **277** | > 0,5 | nd | nd |
| **278** | 0,15272 | nd | nd |
| **279** | 0,01623 | nd | nd |
| **280** | 0,24715 | nd | nd |
| **281** | 0,06022 | nd | nd |
| **282** | 0,09216 | nd | nd |
| **283** | > 0,5 | nd | nd |
| **284** | > 0,5 | nd | nd |
| **285** | > 0,5 | nd | nd |
| **286** | 0,27896 | nd | nd |
| **287** | nd | nd | nd |
| **288** | 0,06432 | nd | nd |
| **289** | 0,02736 | nd | nd |
| **290** | 0,04468 | nd | nd |
| **291** | 0,05801 | nd | nd |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **292** | 0,06916 | nd | nd |
| **293** | 0,06806 | nd | nd |
| **294** | 0,05981 | nd | nd |
| **295** | 0,04634 | nd | nd |
| **296** | 0,18237 | nd | nd |
| **297** | 0,01321 | nd | nd |
| **298** | 0,01948 | nd | nd |
| **299** | 0,07725 | nd | nd |
| **300** | 0,06215 | nd | nd |
| **301** | 0,05945 | nd | nd |
| **302** | 0,03238 | nd | nd |
| **303** | > 0,5 | nd | nd |
| **304** | 0,41529 | nd | nd |
| **305** | > 0,5 | nd | nd |
| **306** | 0,00716 | nd | nd |
| **307** | > 0,5 | nd | nd |
| **308** | > 0,5 | nd | nd |
| **309** | > 0,5 | nd | nd |
| **310** | 0,00451 | nd | nd |
| **311** | 0,0334 | nd | nd |
| **312** | 0,01924 | nd | nd |
| **313** | 0,08289 | nd | nd |
| **314** | 0,24014 | nd | nd |
| **315** | > 0,5 | nd | nd |
| **316** | 0,06749 | nd | nd |
| **317** | 0,08309 | nd | nd |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **318** | 0,07695 | nd | nd |
| **319** | 0,03141 | nd | nd |
| **320** | 0,04158 | nd | nd |
| **321** | 0,02909 | nd | nd |
| **322** | 0,04445 | nd | nd |
| **323** | 0,09208 | nd | nd |
| **324** | 0,13417 | nd | nd |
| **325** | 0,25639 | nd | nd |
| **326** | 0,03509 | nd | nd |
| **327** | 0,00657 | nd | nd |
| **328** | > 0,5 | nd | nd |
| **329** | 0,12652 | nd | nd |
| **330** | > 0,5 | nd | nd |
| **331** | > 0,5 | nd | nd |
| **332** | > 0,5 | nd | nd |
| **333** | 0,10932 | nd | nd |
| **334** | 0,06592 | nd | nd |
| **335** | 0,03897 | nd | nd |
| **336** | 0,00749 | nd | nd |
| **337** | 0,12389 | nd | nd |
| **338** | 0,07113 | nd | nd |
| **339** | > 0,5 | nd | nd |
| **340** | > 0,5 | nd | nd |
| **341** | > 0,5 | nd | nd |
| **342** | > 0,5 | nd | nd |
| **343** | 0,05489 | nd | nd |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **344** | 0,07147 | nd | nd |
| **345** | > 0,5 | nd | nd |
| **346** | 0,01747 | nd | nd |
| **347** | 0,04681 | nd | nd |
| **348** | 0,0872 | nd | nd |
| **349** | 0,14571 | nd | nd |
| **350** | 0,31119 | nd | nd |
| **351** | 0,34452 | nd | nd |
| **352** | 0,15632 | nd | nd |
| **353** | 0,05828 | nd | nd |
| **354** | 0,0056 | nd | nd |
| **355** | > 0,5 | nd | nd |
| **356** | > 0,5 | nd | nd |
| **357** | > 0,5 | nd | nd |
| **358** | > 0,5 | nd | nd |
| **359** | > 0,5 | nd | nd |
| **360** | 0,10622 | nd | nd |
| **361** | > 0,5 | nd | nd |
| **362** | 0,17126 | nd | nd |
| **363** | 0,08692 | nd | nd |
| **364** | 0,18474 | nd | nd |
| **365** | > 0,5 | nd | nd |
| **366** | > 0,5 | nd | nd |
| **367** | > 0,5 | nd | nd |
| **368** | > 0,5 | nd | nd |
| **369** | > 0,5 | nd | nd |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **370** | 0,26334 | nd | nd |
| **371** | > 0,5 | nd | nd |
| **372** | > 0,5 | nd | nd |
| **374** | > 0,5 | nd | nd |
| **375** | > 0,5 | nd | nd |
| **376** | > 0,5 | nd | nd |
| **377** | 0,08573 | nd | nd |
| **378** | > 0,5 | nd | nd |
| **379** | > 0,5 | nd | nd |
| **380** | 0,06849 | nd | nd |
| **381** | 0,07185 | nd | nd |
| **382** | > 0,5 | nd | nd |
| **383** | > 0,5 | nd | nd |
| **384** | 0,10121 | nd | nd |
| **385** | 0,05636 | nd | nd |
| **386** | 0,15353 | nd | nd |
| **387** | 0,08652 | nd | nd |
| **388** | 0,08288 | nd | nd |
| **389** | 0,02812 | nd | nd |
| **390** | 0,04118 | nd | nd |
| **391** | > 0,5 | nd | nd |
| **392** | nd | nd | nd |
| **393** | nd | nd | nd |
| **394** | nd | nd | nd |
| **395** | nd | nd | nd |
| **396** | > 0,5 | nd | nd |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **397** | nd | nd | nd |
| **398** | 0,33382 | nd | nd |
| **399** | > 0,5 | nd | nd |
| **400** | 0,00847 | nd | nd |
| **401** | 0,00538 | nd | nd |
| **402** | 0,01336 | nd | nd |
| **403** | 0,00292 | nd | nd |
| **404** | 0,00234 | nd | nd |
| **405** | 0,01162 | nd | nd |
| **406** | 0,02046 | nd | nd |
| **407** | 0,0081 | nd | nd |
| **408** | 0,00239 | nd | nd |
| **409** | 0,0012 | nd | nd |
| **410** | 0,01386 | nd | nd |
| **411** | 0,01145 | nd | nd |
| **412** | 0,00948 | nd | nd |

nd = chưa xác định

Bảng 3 cho thấy tính hữu ích của các hợp chất có công thức I để ức chế về mặt chức năng protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình trong phạm vi tế bào. FL5.12 là dòng tế bào chuột tiền lymphô bào phụ thuộc IL-3 trải qua quá trình chết tế bào theo chương trình khi thu hồi IL-3 là kết quả của việc điều hòa tăng của các protein họ Bcl-2 tiền chết tế bào theo chương trình như Bim và Puma. Sự biểu hiện quá mức ổn định của protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình (FL5.12/Bcl-2) bảo vệ chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình gây ra bởi sự thu hồi IL-3 do sự cô lập của Bim và Puma. (Refs. Harada, et.al. *PNAS* **2004**, 101, 15313; Certo, et.al. *Cancer Cell* **2006,** 9, 351.). Khả năng của các hợp chất đối với việc tiêu diệt các tế bào FL5.12/Bcl-2 khi thu hồi IL-3 là phép đo trực tiếp khả năng của các hợp chất đối với việc ức chế chức năng của protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo

chương trình. Các hợp chất có công thức I là rất hữu hiệu giết các tế bào FL5.12/Bcl-2 khi thu hồi IL-3 là được chứng minh bởi các giá trị $EC_{50}$ thấp.

Các hợp chất theo sáng chế gắn kết với các protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình với ái lực cao và ức chế hiệu quả chức năng của protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình trong phạm vi tế bào và do đó được hy vọng là có khả năng điều trị các bệnh biểu hiện protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình.

Protein Bcl-xL chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình đã được bộc lộ đâu đó (*Cell* **March 23, 2007**, 128, 1173-1176.) là tác nhân điều hòa chính sự sống sót của các tiểu cầu tuần hoàn trong động vật. Những sự đột biến di truyền đối với protein Bcl-xL làm giảm tính ổn định và thời gian bán hủy của protein Bcl-xL làm giảm sự sống sót và thời gian sống của tiểu cầu trong chuột mang các đột biến này. Các chất ức chế dược lý hiệu quả của Bcl-xL, ABT-737, làm cho giảm các tiểu cầu tuần hoàn phụ thuộc nồng độ nhanh sau khi tiêm vào trong chuột C57BL/6 hoặc trong chó săn thỏ (*Cell* **March 23, 2007**, 128, 1173-1176.; *Cell Death Differ.* **May 2007**;14(5), 943-51). Do đó, không bị giới hạn bởi lý thuyết, các hợp chất theo sáng chế mà làm giảm ái lực đối với Bcl-xL có thể được mong đợi là thể hiện mức độ làm chết tế bào theo chương trình tiểu cầu thấp hơn so với các hợp chất được thông báo trước đây với ái lực Bcl-xL cao hơn.

Hiệu quả của các hợp chất đối với sự sống sót của tiểu cầu có thể được đánh giá trực tiếp ex vivo bằng cách kiểm tra khả năng sống sót của tiểu cầu chó phân lập được khi có mặt với các nồng độ hợp chất khác nhau. Dữ liệu trong Bảng 3 cho thấy rằng các hợp chất có công thức I có ít hơn đáng kể đến mức không có tác dụng đối với khả năng sống của các tiểu cầu chó phân tách được ex vivo (các giá trị $EC_{50}$ cao hơn) so với các hợp chất được bộc lộ trước đây trong PCT US 2004/36770 và PCT US 2004/367911, như được minh họa bằng ABT-737. Hơn nữa, tỷ lệ chọn lọc chức năng ($EC_{50}$ tiểu cầu chó : FL5.12/Bcl-2 $EC_{50}$) cho các hợp chất có công thức I nằm trong khoảng từ 32 đến 4849, là cao hơn đáng kể so với cho các hợp chất được bộc lộ trước đây trong PCT US 2004/36770 và PCT US 2004/367911, như được minh họa bằng ABT-737.

Vì các hợp chất có công thức I gắn kết với protein Bcl-2 chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình với liên kết với protein Bcl-$X_L$ chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình nhỏ hơn tương đối, các hợp chất này sẽ có hữu ích làm các dược phẩm

để điều trị bệnh ung thư và các bệnh tự miễn và miễn dịch với việc giảm tác dụng phụ là giảm lượng tiểu cầu (nghĩa là, chúng làm giảm tiểu cầu tuần hoàn). Sự tham gia của Bcl-$X_L$ trong việc làm giảm lượng tiểu cầu được bộc lộ trong *Cell* **March 23, 2007**, 128, 1173-1176. Như được mô tả ở đây và trong các nguồn khác, chất ức chế hiệu lực của Bcl-$X_L$, ABT-737, làm giảm tiểu cầu tuần hoàn phụ thuộc liều sau khi tiêm vào trong chuột C57BL/6 hoặc trong chó (*Cell Death Differ.* **May 2007**;14(5), 943-51). Các hợp chất có ái lực Bcl-$X_L$ giảm thể hiện ít hơn đáng kể đến mức không làm giảm tiểu cầu tuần hoàn. Do đó, không bị giới hạn bởi lý thuyết, các hợp chất theo sáng chế mà có ái lực giảm đối với Bcl-$X_L$ có thể được hy vọng là thể hiện mức chết tế bào theo chương trình tiểu cầu thấp hơn so với các hợp chất được thông báo trước đây với ái lực Bcl-$X_L$ cao hơn. Dữ liệu $EC_{50}$ trong Bảng 2 cho thấy các tác dụng của việc dùng các hợp chất theo sáng chế, so với ABT-737, trên các tiểu cầu chó.

Sự tham gia của protein Bcl-2 trong ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư tủy xương, ung thư cổ, bệnh bạch cầu lymphô mạn tính, ung thư ruột kết-trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô nang, khối u ác tính dạng bạch huyết nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, ung thư miệng, ung thư buồng trứng, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh bạch cầu lymphô mạn tính, u tủy, ung thư tuyến tiền liệt ung thư lá lách, và các bệnh ung thư khác được mô tả trong đơn PCT US 2004/36770, được công bố đơn với số công bố WO 2005/049593, và PCT US 2004/37911, được công bố với số công bố WO 2005/024636.

Sự tham gia của các protein Bcl-2 trong các bệnh miễn dịch và tự miễn được mô tả trong *Current Allergy và Asthma Reports* **2003**, 3, 378-384; *British Journal of Haematology* **2000**, 110(3), 584-90; *Blood* **2000,** 95(4), 1283-92; và *New England Journal of Medicine* **2004**, 351(14), 1409-1418.

Sự tham gia của protein Bcl-2 trong bệnh viêm khớp được bộc lộ trong đơn sáng chế Mỹ số 60/988,479.

Sự tham gia của protein Bcl-2 trong quá trình thải bỏ mảnh ghép tủy xương được bộc lộ trong đơn sáng chế Mỹ số 11/941,196 (giờ đây là đơn công bố đơn sáng chế Mỹ 20080182845A1).

Sự biểu hiện quá mức của protein Bcl-2 liên quan đến sự kháng lại hóa liệu pháp, kết quả lâm sàng, sự tiến triển bệnh, chẩn đoán tổng thể hoặc sự kết hợp của nó trong các bệnh ung thư khác nhau và các rối loạn của hệ miễn dịch. Các bệnh ung thư bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các loại khối u máu và rắn như u thần kinh thính giác, bệnh bạch cầu cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (bạch cầu đơn nhân to, nguyên tủy bào, ung thư tuyến, sacôm mạch, u tế bào hình sao, bạch cầu đơn nhân to tủy và tiền tủy bào), bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính, caxinom tế bào đáy, caxinom ống mật, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú (bao gồm ung thư vú dương tính thụ thể estrogen), caxinom phế quản, u lymphô Burkitt, ung thư cổ, sacôm sụn, u nguyên sống, ung thư nhau, bệnh bạch cầu mạn tính, bệnh bạch cầu lymphô mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào (bạch cầu hạt) mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, ung thư ruột kết, ung thư ruột kết-trực tràng, u sọ hầu, ung thư tuyến nang, các thay đổi rối loạn tăng sinh (loạn sản và dị sản), caxinom phôi, ung thư màng trong tử cung, sacôm tăng sinh nội mô, u tế bào màng, ung thư biểu mô, bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu-nguyên tủy bào, ung thư thực quản, ung thư vú dương tính thụ thể estrogen, chứng tăng tiểu cầu vô căn, khối u Ewing, sacôm xơ, caxinom dạ dày, ung thư tinh hoàn tế bào mầm, bệnh lá nuôi thai kỳ, u nguyên bào đệm, ung thư đầu và cổ, bệnh chuỗi nặng, u nguyên bào mạch máu, u gan, ung thư tế bào gan, ung thư tuyến tiền liệt không nhạy hormon, sacôm cơ trơn, sacoma mỡ, ung thư phổi (bao gồm ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào không nhỏ), u nguyên bào nội mô bạch huyết, sacôm bạch huyết, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô (u lymphô, bao gồm u lymphô tế bào B lớn lan toản, u lymphô nang, u lym phô Hodgkin và u lym phô không Hodgkin), các rối loạn ác tính và tăng sinh tăng bất thường bang quang, vú, ruột kết, phổi, buồng trứng, tụy, tuyến tiền liệt, da và tử cung, khối u ác tính dạng bạch huyết nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, bệnh bạch cầu, caxinom tủy, u nguyên bào tủy, u melanin, u màng não, u trung biểu mô, u đa tủy, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, sacôm niêm, u nguyên bào thần kinh, u tế bào thần kinh đệm ít gai, ung thư miệng, sacôm mô tạo xương, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư tuyến hình nhú, caxinoma hình nhú, u lymphô tế bào T ngoại vi, u tuyến tùng, bệnh tăng hồng cầu vô căn, ung thư tuyến tiền liệt (bao gồm ung thư tuyến tiền liệt (kháng lại) không nhạy cảm hormon ), ung thư trực tràng, caxinoma tế bào thận, u nguyên bào võng mạc, sacoma cơ vân, sa côm, caxinom tuyến bã nhờn, u tinh seminom, ung thư da, caxinoma phổi tế bào nhỏ, các khối u rắn (các caxinoma và các

sacôm), ung thư dạ dày, caxinom tế bào có vảy, u màng hoạt dịch, caxinom tuyến mồ hôi, ung thư tinh hoàn (bao gồm ung thư tinh hoàn tế bào mầm), ung thư tuyến giáp, macroglobulin huyết Waldenström, khối u tinh hoàn, ung thư tử cung, khối u Wilms và bệnh tương tự.

Cũng được mong đợi rằng các hợp chất có công thức I sẽ ức chế sự sinh trưởng của các tế bào biểu hiện protein Bcl-2 có nguồn gốc từ bệnh ung thư ở trẻ em hoặc khối u bao gồm sacoma cơ vân phôi, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp tính ở trẻ em, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính ở trẻ em, sacoma cơ vân phế nang ở trẻ em, u tế bào màng thoái biến ở trẻ em, u lym phô tế bào lớn thoái biến ở trẻ em, u nguyên bào tủy thoái biến ở trẻ em, quái thai không điển hình trẻ em/khối u hình gậy của hệ thần kinh trung ương, bệnh bạch cầu cấp tính hai phenotyp ở trẻ em, u lymphô Burkitt ở trẻ em, các bệnh ung thư ở trẻ em dạng họ các khối u Ewing như khối u ngoại bì thần kinh nguyên phát, khối u Wilm thoái biến lan tỏa ở trẻ em, khối u Wilm mô có xu hướng ở trẻ em, u nguyên bào đệm ở trẻ em, u nguyên bào tủy ở trẻ em, u nguyên bào thần kinh ở trẻ em, bệnh bạch cầu tủy bào có nguồn gốc từ u nguyên bào thần kinh ở trẻ em, các bệnh ung thư tiền tế bào B ở trẻ em (như bệnh bạch cầu), sacôm xương ở trẻ em, khối u thận hình gậy ở trẻ em, sacoma cơ vân ở trẻ em, và ung thư tế bào T ở trẻ em như u lymphô và ung thư da và bệnh ung thư tương tự.

Các bệnh tự miễn bao gồm hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (acquired immunodeficiency disease syndrome-AIDS), hội chứng tăng sinh lymphô bào tự miễn, chứng thiếu máu tan huyết, các bệnh viêm, và chứng giảm lượng tiểu cầu, bệnh miễn dịch liên quan đến cấy ghép cơ quan cấp tính hoặc mạn tính, bệnh Addison, các bệnh dị ứng, chứng rụng tóc lông, chứng rụng tóc lông vùng, bệnh xơ vữa động mạch/chứng xơ cứng động mạch, bệnh vữa xơ động mạch, bệnh viêm khớp (bao gồm bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp mạn tính ở thanh thiếu niên, bệnh viêm khớp nhiễm khuẩn, bệnh viêm khớp Lyme, bệnh viêm khớp vảy nến và bệnh viêm khớp phản ứng), bệnh bọng tự miễn, rối loạn hấp thu chất béo và các vitamin hòa tan trong chất béo (abetalipoprotemia), các bệnh liên quan đến suy giảm miễn dịch mắc phải, bệnh miễn dịch cấp tính liên quan đến sự cấy ghép cơ quan, chứng xanh tím đầu chi mắc phải, các quá trình nhiễm trùng hoặc nhiễm ký sinh trùng cấp tính và mạn tính, viêm tụy cấp tính, suy thận cấp tính, bệnh thấp khớp cấp tính, viêm tủy ngang cấp tính, các ung thư tuyến, ngoại tâm thu tâm nhĩ, hội chứng nguy cấp đường hô hấp (cấp tính) ở người lớn, phức

hợp sa sút trí tuệ AIDS, chứng xơ gan do nghiện rượu, tổn thương gan gây ra do rượu, viêm gan gây ra do rượu, viêm kết mạc dị ứng, chứng viêm da tiếp xúc dị ứng, chứng viêm mũi dị ứng, bệnh dị ứng và bệnh hen, chứng thải loại mảnh ghép cùng loài, chứng thiếu hụt alpha-l-antitrypsin, bệnh Alzheimer, chứng xơ cứng cột bên teo cơ, chứng thiếu máu, chứng đau thắt ngực, bệnh phổi liên quan đến viêm đốt sống dạng thấp, thoái hóa tế bào sừng trước, sự gây độc tế bào qua trung gian kháng thể, hội chứng kháng phospholipit, các phản ứng quá mẫn kháng thụ thể, chứng phình mạch chủ và ngoại vi, phẫu tích mạch chủ, chứng tăng huyết áp động mạch, chứng xơ cứng động mạch, rò động tĩnh mạch, bệnh khớp, chứng suy nhược, bệnh hen, chứng mất điều hòa vận động, bệnh dị ứng lạc chỗ, rung tâm nhĩ (kéo dài hoặc kịch phát), chứng cuồng động tâm nhĩ, phong bế tâm nhĩ thất, giảm năng tuyến giáp tự miễn teo, chứng thiếu máu tan huyết tự miễn, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh viêm gan tự miễn typ-1 (bệnh viêm gan tự miễn kinh điển hoặc lupoid), giảm glucoza huyết qua trung gian tự miễn, chứng giảm bạch cầu trung tính tự miễn, chứng giảm lượng tiểu cầu tự miễn, bệnh tuyến giáp tự miễn, u lymphô tế bào B, thải mảnh ghép xương, thải bỏ mảnh ghép tủy xương (bone marrow transplant-BMT), bệnh viêm tiểu phế quản tắc nghẽn, chứng phong bế bó nhanh, bỏng, chứng suy mòn, chứng loạn nhịp tim, hội chứng choáng tim, các khối u tim, bệnh cơ tim, đáp ứng viêm tim phổi nhân tạo, thải bỏ mảnh ghép sụn, các thoái hóa vỏ tiểu não, các rối loạn tiểu não, tim đập nhanh tâm nhĩ đa ổ hoặc hỗn độn, các rối loạn liên quan đến hóa liệu pháp, virut chlamydia, chứng ứ mật, chứng nghiện rượu mạn tính, viêm gan hoạt động mạn tính, hội chứng mệt mỏi mạn tính, bệnh miễn dịch mạn tính liên quan đến việc cấy ghép cơ quan, viêm phổi ưa eosin mạn tính, các bệnh viêm mạn tính, bệnh nấm canida niêm mạc da mạn tính, bênh viêm tắc phổi mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease-COPD), chứng nhiễm độc salixylat mạn tính, suy giảm miễn dịch thay đổi thông thường trực tràng-ruột kết (giảm gamaglobulin huyết biến đổi thông thường), viêm kết mạc, bệnh khe phổi liên quan đến bệnh mô liên kết, bệnh viêm da liên kết, bệnh thiếu máu tan huyết dương tính Coombs, bệnh tim phổi, bệnh Creutzfeldt-Jakob, bệnh viêm gan tự miễn nguồn gốc ẩn, viêm phế nang xơ hóa nguồn gốc ẩn, nhiễm khuẩn âm tính khi nuôi cấy, chứng xơ nang, các rói loạn liên quan đến liệu pháp xytokin, bệnh Crohn, chứng sa sút trí tuệ chấn thương não, các bệnh hủy myelin, bệnh sốt xuất huyết đanga, chứng viêm da, bệnh cứng bì viêm da, các bệnh ngoài da, bệnh phổi liên quan đến viêm da cơ/viêm đa cơ, các bệnh đái tháo đường, bệnh xơ cứng động mạch đái tháo đường, bệnh đái tháo

đường, bệnh thể Diffuse Lewy, bệnh nở cơ tim, bệnh nở cơ tim xung huyết, bệnh lupus ban đỏ hình đĩa, các rối loạn của hạch đáy, chứng đông máu trong mạch rải rác, hội chứng Down ở độ tuổi trung niên, bệnh khe phổi gây ra do dược chất, bệnh viêm gan gây ra do dược chất, các rối loạn vận động gây ra do dược chất cụ thể là gây ra bởi các dược chất chẹn CNS dopamin, các thụ thể, tính mẫn cảm của dược chất, eczema, bệnh viêm não tủy, chứng viêm màng trong tim, bệnh nội tiết, viêm màng hoạt dịch do vi khuẩn gây bệnh ruột, bệnh viêm nắp thanh quản, nhiễm virut Epstein-Barr, chừng đỏ đau đầu chi, các rối loạn tiểu não và ngoài bó tháp, chứng mô bào huyết bạch huyết thực bào máu gia đình, thải bỏ mảnh ghép tuyến ức thai nhi, chứng mất điều hòa vận động Friedreich, các rối loạn động mạch ngoại vi chức năng, bệnh vô sinh nữ, chứng xơ hóa, bệnh xơ hóa phổi, nhiễm khuẩn nấm, chứng hoại thư sinh hơi, chứng loét dạ dày, viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm cầu thận, chứng viêm thận-tiểu cầu, hội chứng Goodpasture, chứng giảm năng tuyến giáp tự miễn có bướu cổ (bệnh Hashimoto), chứng viêm khớp thống phong, thải bỏ mảnh ghép cơ quan hoặc mô bất kỳ, bệnh vật chủ thải bỏ mảnh ghép, chứng nhiễm khuẩn gram âm, chứng nhiễm khuẩn gram dương, u hạt do các sinh vật nội bào, nhiễm streptococcus nhóm B (group B streptococci-GBS), bệnh Grave, bệnh phổi liên quan đến chứng nhiễm khuẩn hemosideri, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh Hallerrorden-Spatz, viêm tuyến giáp Hashimoto, cảm mạo, thải bỏ mảnh ghép tim, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, các bệnh tạo máu ác tính (bệnh bạch cầu và bệnh lymphô), chứng thiếu máu tan huyết, hội chứng tan huyết urê huyết/ban xuất huyết nghẽn mạch, bệnh xuất huyết, ban xuất huyết Henoch-Schoenlein, bệnh viêm gan A, bệnh viêm gan B, bệnh viêm gan C, nhiễm HIV /bệnh thần kinh HIV, bệnh Hodgkin, chứng giảm năng tuyến cận giáp, chứng múa giật Huntington, các rối loạn tăng vận động, các phản ứng quá mẫn, chứng tăng vận động quá mẫn, chứng tăng chức năng tuyến giáp, các rối loạn vận động giảm năng vận động, đánh giá trục dưới đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận, bệnh Addison tự phát, chứng giảm bạch cầu tự phát, chứng xơ hóa phổi tự phát, chứng giảm lượng tiểu cầu tự phát, bệnh gan đặc ứng, bệnh teo cơ tủy ở trẻ em, các bệnh nhiễm trùng, bệnh viêm động mạch chủ, bệnh viêm ruột, bệnh tiểu đường phụ thuộc insulin, bệnh viêm phổi khu trú khe, viêm dây thần kinh viêm mống mắt-thể mi/viêm màng mạch nho/mắt, tổn thương thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, chứng đột quỵ thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu ác tính ở thanh thiếu niên, chứng viêm khớp dạng thấp ở thanh thiếu niên, chứng teo cơ cột sống ở thanh thiếu niên, sacôm Kaposi, bệnh

Kawasaki, thải bỏ mảnh ghép thận, nhiễm legionella, bệnh leishmania, bệnh phong, các tổn thương hệ vỏ não-tủy sống, bệnh IgA tuyến tính, chứng tăng lipit huyết, chứng thải bỏ mảnh ghép gan, bệnh Lyme, chứng phù bạch huyết, bệnh phổi thâm nhiễm lymphô bào, bệnh sốt rét, vô sinh nữ tự phát hoặc NOS, chứng mô bào huyết ác tính, u melanin ác tính, chứng viêm màng não, chứng màng não cầu huyết, viêm mạch vi mô thận, chứng đau nửa đầu, rối loạn đa hệ thống ty lạp thể, bệnh mô liên kết hỗn hợp, bệnh phổi liên quan đến bệnh mô liên kết hỗn hợp, bệnh globulin chỉ do một dòng tế bào, u đa tủy, các sự thoái hóa đa hệ cơ quan (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager và Machado-Joseph), hội chứng mệt mỏi mạn tính/bệnh Royal Free, bệnh nhược cơ năng, viêm mạch vi mô thận, nhiễm mycobacterium avium intracellulare, nhiễm mycobacterium tuberculosis, hội chứng loạn sản tủy, chứng nhồi máu cơ tim, các rối loạn thiếu máu cục bộ cơ tim, caxinoma mũi họng, mũi hầu, bệnh phổi mạn tính sơ sinh, viêm thận, bệnh hư thận, hội chứng hư thận, các bệnh thoái hóa thần kinh, các chứng teo cơ dây thần kinh I, sốt giảm bạch cầu trung tính, viêm gan nhiễm mỡ không có cồn, đóng động mạch chủ bụng và các nhánh của nó, các rối loạn động mạch bít kín, thải bỏ mảnh ghép cơ quan, viêm tinh hoàn/viêm mào tinh hoàn, viêm tinh hoàn/các quá trình đổi chiều thủ thuật cắt bỏ ống dẫn tinh, chứng phì đại các cơ quan, chứng thoái hóa xương khớp, chứng loãng xương, chứng suy buồng trứng, thải bỏ mảnh ghép tụy, các bệnh ký sinh trùng, thải bỏ mảnh ghép tuyến cận giáp, bệnh Parkinson's disease, bệnh viêm chậu hông, pemphigut thông thường, pemphigut tróc, dạng pemphigut, bệnh viêm mũi quanh năm, bệnh màng ngoài tim, bệnh xơ vữa động mạch ngoại vi, các rối loạn mạch máu ngoại vi, viêm màng bụng, chứng thiếu máu ác tính, viêm màng mạch nho thủy tinh thể, bệnh viêm phổi do pneumocystis carinii, bệnh viêm phổi, hội chứng POEMS (hội chứng bệnh đa thần kinh, chứng phì đại các cơ quan, bệnh nội tiết, bệnh globulin chỉ do một dòng tế bào, và các thay đổi về da), hội chứng sau truyền dịch, hội chứng sau bơm, hội chứng sau mở tim-MI, bệnh phổi khe sau nhiễm trùng, chứng suy buồng trứng trước tuổi trưởng thành, chứng xơ gan mật nguyên phát, viêm gan gây cứng nguyên phát, chứng phù niêm nguyên phát, tăng áp động mạch phổi nguyên phát, viêm đường mật gây cứng nguyên phát, viêm mạch nguyên phát, chứng liệt trên nhân tiến triển, bệnh vảy nến, bệnh vảy nến typ 1, bệnh vảy nến typ 2, bệnh khớp bệnh vảy nến, tăng huyết áp động mạch phổi thứ phát ở bệnh mô liên kết, biểu hiện phổi bị viêm nút nhiều động mạch, bệnh phổi khe sau viêm, bệnh xơ hóa tia, liệu pháp phóng xạ, hiện tượng và bệnh Raynaud, bệnh Refsum, chứng

nhịp tim nhanh QRS hẹp đều đặn, bệnh Reiter, bệnh thận NOS, tăng áp mạch thận, tổn thương tái truyền dịch, bệnh hẹp cơ tim, bệnh phổi khe liên quan đến viêm khớp dạng thấp, viêm đốt sống dạng thấp, bệnh sacoit, hội chứng Schmidt, bệnh cứng bì, chứng múa giật lão suy, sa sút trí tuệ tuổi già loại thể Lewy, hội chứng nhiễm khuẩn, sốc nhiễm khuẩn, các khớp âm tính huyết thanh, sốc, chứng thiếu máu tế bào hình liềm, bệnh phổi liên quan đến bệnh Sjögren, hội chứng Sjörgren, thải bỏ mảnh ghép da cùng loài, hội chứng thay đổi da, thải bỏ mảnh ghép ruột non, bệnh tự miễn tinh dịch, bệnh xơ cứng rải rải (tất cả kiểu phụ), chứng mất điều hòa vận động cột sống, các thoái hóa tủy sống-tiểu não, bệnh khớp đốt sống, thiếu hụt đa tuyến đơn phát typ I, thiếu hụt đa tuyến đơn phát typ II, bệnh Still, viêm cơ streptococcus, đột quỵ, tổn thương cấu trúc tiểu não, viêm toàn não sơ cứng bán cấp, viêm mắt đồng cảm, chứng ngất, bệnh giang mai hệ tim mạch, phản vệ toàn cơ thể, hội chứng đáp ứng viêm toàn cơ thể, chứng viêm khớp dạng thấp ở thanh thiếu niên khởi phát toàn cơ thể, lupus ban đỏ toàn cơ thể,các bệnh phổi liên quan đến lupus ban đỏ toàn cơ thể, xơ cứng toàn thân, bệnh phổi khe liên quan đến xơ cứng toàn thân, ALL tế bào T hoặc FAB, bệnh/viêm động mạch Takayasu, Telangiectasia, các bệnh qua trung gian kiểu Th2 và kiểu Th1, viêm mạch tạo huyết khối gây tắc nghẽn, chứng giảm lượng tiểu cầu, viêm tuyến giáp, nhiễm độc, hội chứng sốc độc, các mảnh ghép, chấn thương/bệnh xuất huyết, bệnh viêm gan tự miễn typ-2 (viêm gan kháng kháng thể LKM), kháng insulin typ B có gai đen, các phản ứng quá mẫn typ III, quá mẫn typ IV, bệnh khớp viem ruột kết mạn loét, viêm ruột kết mạn loét, chứng đau thắt không ổn định, ure-huyết, chứng nhiễm khuẩn niệu, mày đay, viêm màng mạch nho, các bệnh mạch máu tim, căng giãn tĩnh mạch, viêm mạch, bệnh phổi lan tỏa viêm mạch, các bệnh tĩnh mạch, chứng huyết khối tĩnh mạch, rung tâm thất, bệnh gan cấp tính lang ben, nhiễm nấm và virut, viêm não virut/chứng viêm màng não vô khuẩn, hội chứng thực bào máu liên quan đến sự sống, bệnh u hạt Wegener, hội chứng Wernicke-Korsakoff, bệnh Wilson, thải bỏ mảnh ghép cơ quan hoặc mô bất kỳ ngoại lai, bệnh khớp gây ra do yersinia và salmonella và bệnh tương tự.

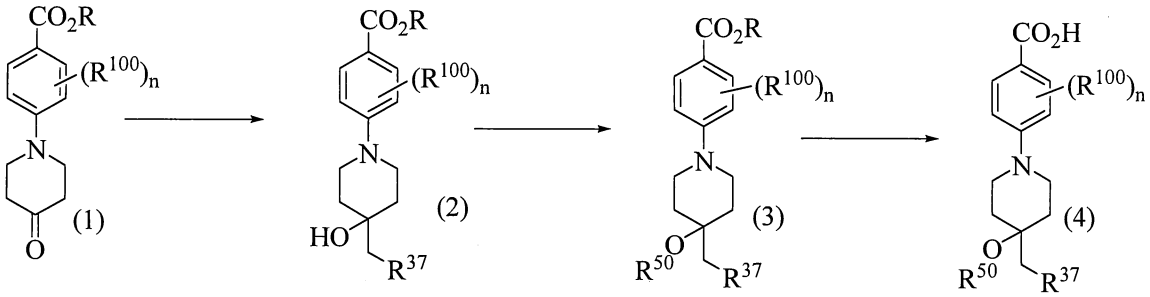
*Các sơ đồ và thực nghiệm*

Các sơ đồ dưới đây được trình bày để mô tả các quy trình và các khía cạnh theo sáng chế một cách dễ hiểu và hữu ích nhất. Các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bằng các quy trình tổng hợp hóa học, các ví dụ các quy trình này được thể hiện ở đây. Nghĩa là được hiểu rằng trật tự của các bước trong các quy trình này có thể được thay

đổi, các chất phản ứng, các dung môi và các điều kiện phản ứng này có thể được thay thế bằng các chất phản ứng, các dung môi và các điều kiện phản ứng được đề cập cụ thể, và các gốc dễ bị phá hủy có thể được bảo vệ và loại bỏ bảo vệ khi cần thiết.

Các chữ viết tắt sau có nghĩa được chỉ định. ADDP nghĩa là 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin; AD-mix-β nghĩa là hỗn hợp gồm $(DHQD)_2PHAL$, $K_3Fe(CN)_6$, $K_2CO_3$, và $K_2SO_4$); 9-BBN nghĩa là 9-borabixyclo(3.3.1)nonan; Boc nghĩa là tert-butoxycarbonyl; $(DHQD)_2PHAL$ nghĩa là hydroquinidin 1,4-phthalazinediyl dietyl ete; DBU nghĩa là 1,8-diazabixyclo(5.4.0)undec-7-ene; DIBAL nghĩa là diisobutyl nhôm hydrua; DIEA nghĩa là diisopropyletylamin; DMAP nghĩa là N,N-dimetylaminopyridin; DMF nghĩa là N,N-dimetylformamit; dmpe nghĩa là 1,2-bis(dimetylphosphino)etan; DMSO nghĩa là DMSO; dppb nghĩa là 1,4-bis(diphenylphosphino)-butan; dppe nghĩa là 1,2-bis(diphenylphosphino)etan; dppf nghĩa là 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen; dppm nghĩa là 1,1-bis(diphenylphosphino)metan; EDAC·HCl nghĩa là 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua; Fmoc nghĩa là florenylmetoxycarbonyl; HATU nghĩa là O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N'N'N'-tetrametyluroni hexaflophosphat; HMPA nghĩa là hexametylphosphoramit; IPA nghĩa là rượu isopropylic; $MP\text{-}BH_3$ nghĩa là trietylamoni metylpolystyren xyanobohydrua độ xốp lớn; TEA nghĩa là trietylamin; TFA nghĩa là axit trifloaxetic; THF nghĩa là tetrahydrofuran; NCS nghĩa là N-closucxinimit; NMM nghĩa là N-metylmorpholin; NMP nghĩa là N-metylpyrolidin; $PPh_3$ nghĩa là triphenylphosphin.

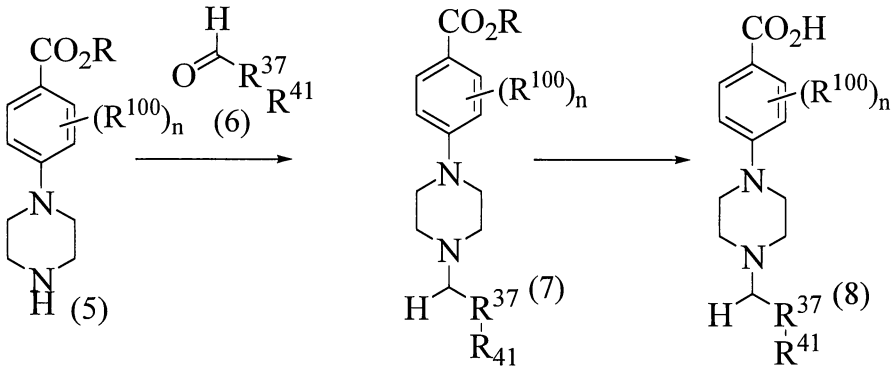
Sơ đồ 1




Các hợp chất có công thức (4) có thể được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trong sơ đồ 7 để điều chế các hợp chất có công thức (I), là các hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất có công thức (1) trong đó R là alkyl, $R^{100}$ là như được mô tả cho các phần tử thế trên $R^{26}$, và n là 1, 2, hoặc 3; có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức (2) sử dụng $R^{37}CH^2MgX^1$, trong đó $X^1$ là

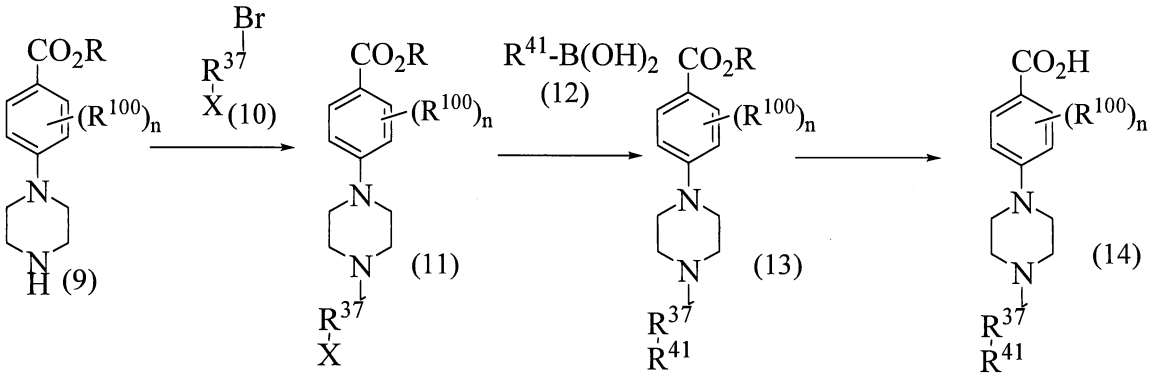
halogenua, trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, ete hoặc tetrahydrofuran. Các hợp chất có công thức (3) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (2) sử dụng bazơ mạnh như NaH và $R^{50}X^2$, trong đó $X^2$ là halogenua và $R^{50a}$ là như được mô tả ở đây. Các hợp chất có công thức (3), khi được xử lý bằng NaOH hoặc LiOH lỏng, sẽ tạo ra các hợp chất có công thức (4).

Sơ đồ 2



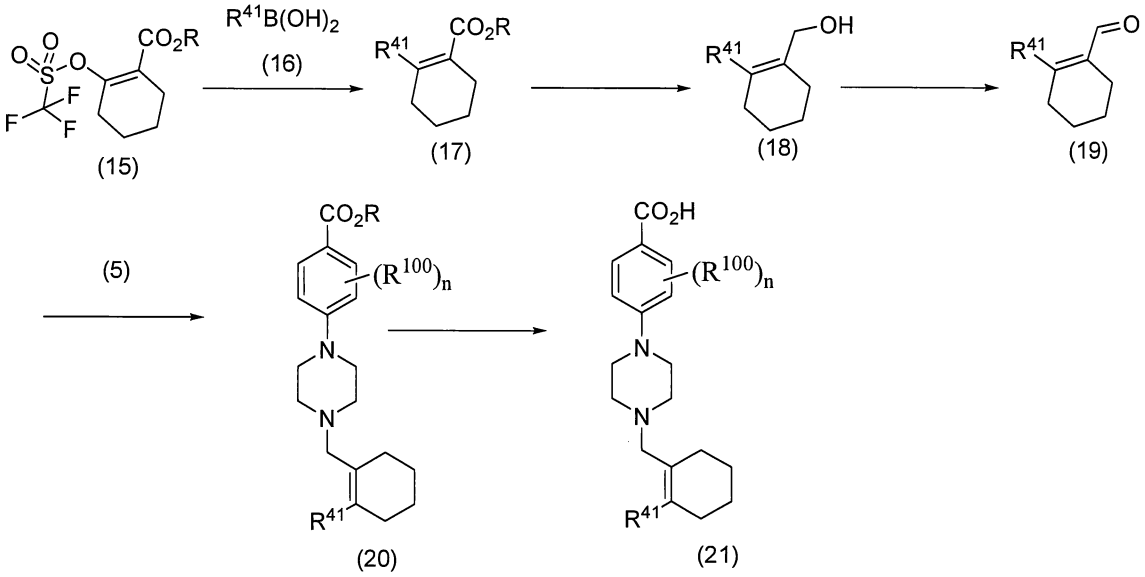
Như được thể hiện trong sơ đồ 2, các hợp chất có công thức (5) có thể cho phản ứng với các hợp chất có công thức (6) và chất khử tạo thành các hợp chất có công thức (7). Ví dụ về các chất khử bao gồm natri bohydrua, natri xyanobohydrua, natri triaxetoxybohydrua, polyme được mang trên xyanobohydrua, và các chất tương tự. Phản ứng thường được thực hiện trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, metanol, tetrahydrofuran, và diclometan hoặc hỗn hợp của chúng. Các hợp chất có công thức (8) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (7) như được mô tả trong sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trong sơ đồ 7 để điều chế các hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 3



Các hợp chất có công thức (9), khi phản ứng với hợp chất có công thức (10) trong đó X là halogenua hoặc triflat, và bazơ sẽ tạo thành hợp chất có công thức (11). Các bazơ hữu ích trong phản ứng này bao gồm trietylamin, diisopropyletylamin và bazơ tương tự. Các hợp chất có công thức (13), trong đó $R^{41}$ là như được mô tả ở đây cho các phần tử thế trên $R^{37}$, có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (11) và các hợp chất có công thức (12) sử dụng các điều kiện liên hợp Suzuki đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này và dễ dàng sẵn có trong các tài liệu. Các hợp chất có công thức (14) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (13) như được mô tả trong sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trong sơ đồ 7 để điều chế các hợp chất có công thức (I).

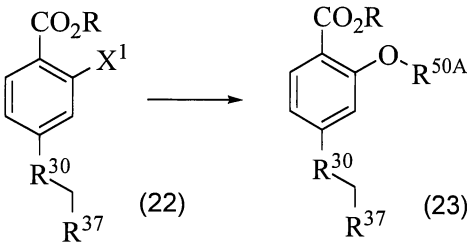
Sơ đồ 4




Như được thể hiện trong sơ đồ 4, các hợp chất có công thức (17) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (15) và các hợp chất có công thức (16), trong đó R là alkyl và $R^{41}$ là như được mô tả ở đây, sử dụng các điều kiện liên hợp Suzuki đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này và dễ dàng sẵn có trong các tài liệu. Các hợp chất có công thức (17) có thể được khử thành các hợp chất có công thức (18) sử dụng chất khử như $LiAlH_4$ trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dietyl ete hoặc THF. Các hợp chất có công thức (19) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (18) sử dụng Dess-Martin periodinan hoặc các điều kiện ôxy hóa Swern đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này và dễ dàng sẵn có trong các tài liệu. Các hợp chất có công thức (19) có thể cho phản ứng với hợp chất có công thức (5) và chất khử tạo thành các hợp chất có công thức (20). Ví dụ về các chất khử bao gồm natri bohydrua, natri xyanobohydrua, natri triaxetoxybohydrua, polyme được đỡ bằng xyanobohydrua, và chất

tương tự. Phản ứng thường được thực hiện trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, metanol, tetrahydrofuran, 1,2-dicloetan, và diclometan hoặc hỗn hợp của chúng. Các hợp chất có công thức (21) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (20) như được mô tả trong sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trong sơ đồ 7 để điều chế các hợp chất có công thức (I).

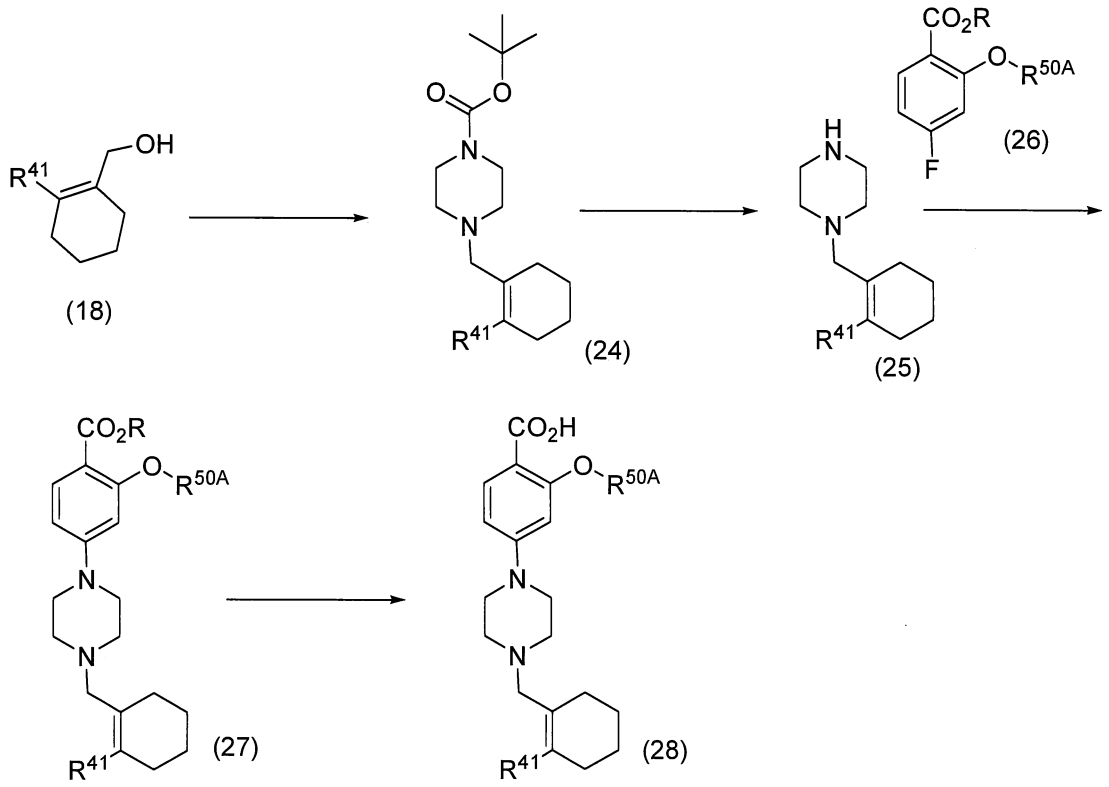
Sơ đồ 5




Như được thể hiện trong sơ đồ 5, các hợp chất có công thức (22), trong đó R là alkyl, có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức (23) bằng cách cho các hợp chất có công (22), trong đó $X^1$ là Cl, Br, I, hoặc $CF_3SO_3$-, phản ứng với các hợp chất có công thức $R^{50A}$-OH và chất xúc tác, có hoặc không có bazơ bậc một. Các ví dụ về chất xúc tác bao gồm phức hệ đồng(I) triflometansulfonat toluen, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, và $Pd_2(dba)_3$. Ví dụ về các bazơ bậc một bao gồm trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, $Cs_2CO_3$, $Na_2CO_3$, $K_3PO_4$, và hỗn hợp của chúng.

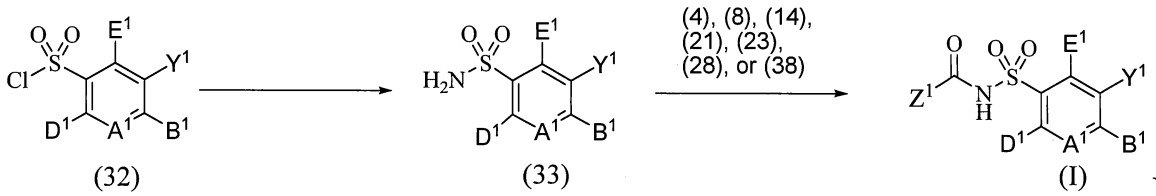
Các hợp chất có công thức (22) cũng có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức (23) bằng cách cho các hợp chất có công thức (22), khi $X^1$ là Cl, F, hoặc $NO_2$, và phản ứng với các hợp chất có công thức $R^{50A}$-OH với bazơ bậc một. Ví dụ về các bazơ bậc một bao gồm trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, $Cs_2CO_3$, $Na_2CO_3$, $K_3PO_4$, và hỗn hợp của chúng.

Sơ đồ 6



Các hợp chất có công thức (18) có thể cho phản ứng với mesyl clorua và bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, trietylamin, sau đó đến N-t-butoxycarbonylpiperazin, tạo thành các hợp chất có công thức (24). Các hợp chất có công thức (25) có thể được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức (24) phản ứng với trietylsilan và axit trifloaxetic. Các hợp chất có công thức (25) có thể cho phản ứng với các hợp chất có công thức (26) và $HK_2PO_4$ tạo thành các hợp chất có công thức (27) trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimetylsulfoxit. Các hợp chất có công thức (28) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (27) như được mô tả trong sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trong sơ đồ 7 để điều chế các hợp chất có công thức (I).

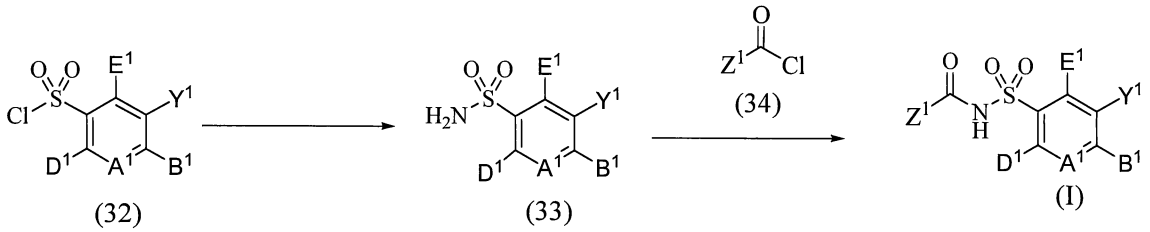
Sơ đồ 7



Như được thể hiện trong sơ đồ 7, các hợp chất có công thức (32), mà có thể được điều chế như được mô tả ở đây, có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức (33) bằng cách cho hợp chất có công thức (32) phản ứng với amoniac. Các hợp chất có công thức (33) có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức (I) bằng cách cho hợp

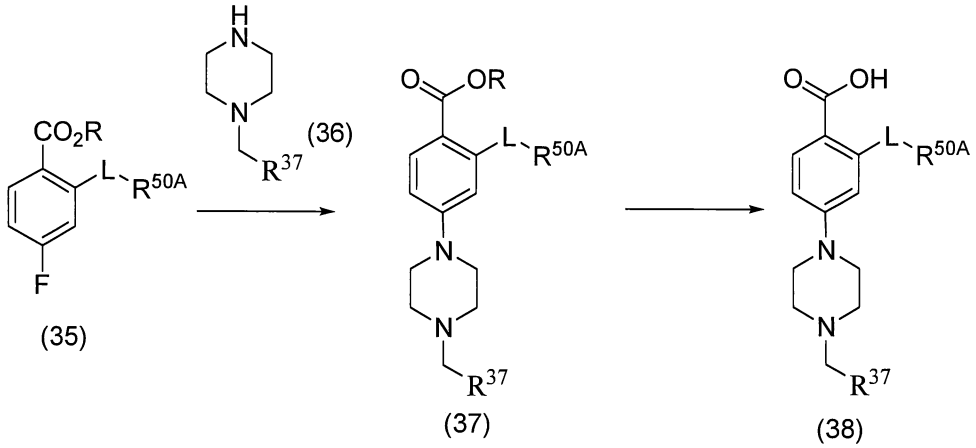
chất có công thức (33) phản ứng với các hợp chất có công thức (4), (8), (14), (21), (23), (28), hoặc (38) và chất nối, có hoặc không có bazơ bậc một. Ví dụ về các chất nối bao gồm 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit hydroclorua, 1,1'-carbonyldiimidazol, và benzotriazol-1-yl-oxytripyrolidinophosphoni hexaflophosphat. Ví dụ về các bazơ bậc một bao gồm trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, 4-(dimetylamino)pyridin, và hỗn hợp của chúng.

Sơ đồ 8



Các hợp chất có công thức (33), được điều chế như được mô tả trong sơ đồ 7, cũng có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức (I) bằng cách cho hợp chất (33) phản ứng với các hợp chất có công thức (34) và bazơ bậc một. Ví dụ về các bazơ bậc một bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở natri hydrua, trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, 4-(dimetylamino)pyridin, và hỗn hợp của chúng.

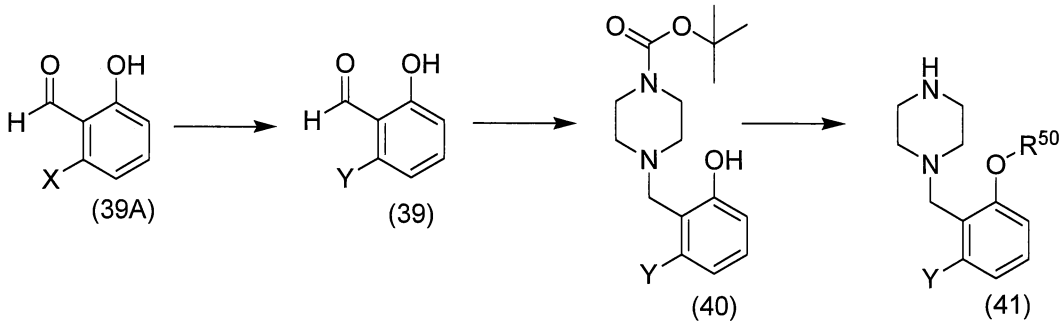
Sơ đồ 9



Như được thể hiện trong sơ đồ 9, các hợp chất có công thức (35), trong đó L là liên kết, alkyl, O, S, S(O), $S(O)_2$, NH, v.v.., có thể cho phản ứng với các hợp chất có công thức (36), tạo thành các hợp chất có công thức (37). Phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ cao trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimetylsulfoxit, và có thể cần sử dụng bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, kali phosphat, kali cacbonat, và chất tương tự. Các hợp chất có công thức (38) có thể được điều chế từ các hợp chất có

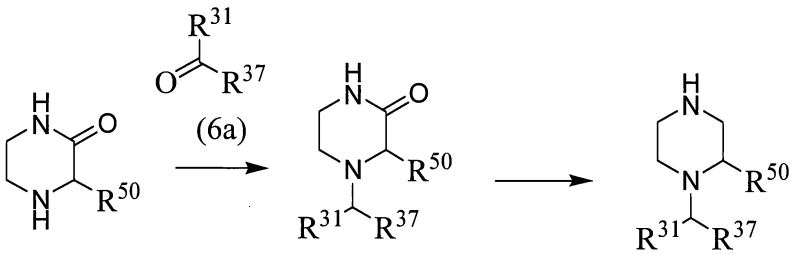
công thức (37) như được mô tả trong sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trong sơ đồ 7 để điều chế các hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 10




Các hợp chất có công thức (39), trong đó Y là như được mô tả ở đây cho các phần tử thế trên $R^{37}$, có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (39A) trong đó X là halogenua hoặc triflat, và Y-$B(OH)_2$ sử dụng các điều kiện liên hợp Suzuki đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này và dễ dàng sẵn có trong các tài liệu. Các hợp chất có công thức (39) có thể cho phản ứng với tert-butyl piperazin-1-carboxylat và chất khử như natri triaxetoxybohydrua tạo thành các hợp chất có công thức (40). Phản ứng thường được thực hiện trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen clorua. Các hợp chất có công thức (41) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (40) bằng cách cho hợp chất có công thức (40) phản ứng với $R^{50}X$, trong đó X là halogenua, và NaH trong dung môi như N,N-dimetylformamit, và sau đó nguyên liệu thu được này có thể được xử lý bằng trietylsilan và axit trifloaxetic trong diclometan. Các hợp chất có công thức (41) có thể được sử dụng như được mô tả trong sơ đồ 9 trong đó $CH_2R^{37}$ như được thể hiện trong công thức (41).

Sơ đồ 11




Như được thể hiện trong sơ đồ 11, các piperazin-2-on được thế trong đó $R^{50}$ là alkyl, có thể cho phản ứng với các hợp chất có công thức (6a) và chất khử như natri

triaxetoxybohydrua trong diclometan tạo thành các hợp chất có công thức (42). Các hợp chất có công thức (42) có thể được khử thành các hợp chất có công thức (43) sử dụng chất khử như, nhưng không chỉ giới hạn ở, liti nhôm hydrua trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran. Các hợp chất có công thức (43) có thể được sử dụng như được mô tả trong sơ đồ 9 trong đó $CH_2R^{37}$ như được thể hiện trong công thức (43).

Các ví dụ sau được trình bày mô tả các quy trình và các khía cạnh theo sáng chế này một cách dễ hiểu và hữu ích nhất. Các hợp chất điển hình này được đặt tên sử dụng ACD/ChemSketch Phiên bản 5,06 (05,06.2001, Advanced Chemistry Development Inc. ,Toronto, Ontario), hoặc ChemDraw® Phiên bản 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Các hợp chất trung gian được đặt tên sử dụng ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

**Ví dụ thực hiện sáng chế**

Các ví dụ 1-23 27-39, 41-43, 47-49, 60-61, 66, 77-94, 110-124, 133, 137-139, 152-169, 395, 402, 460, và 467-481 là các ví dụ tham khảo.

**Ví dụ 1**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 1A**

Tert-butyl 4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

4'-Clobiphenyl-2-carbaldehyt (Ví dụ 27C) (4,1g), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (4,23g), và natri triaxetoxy bo hydrua (5,61g) trong $CH_2Cl_2$ (60mL) được khuấy chung trong 24 giờ. Phản ứng được làm ngừng bằng metanol và rót vào trong ete. Dung dịch được rửa bằng nước và nước muối, cô, và tách sắc ký trên silicagel với 2-25% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 1B**

1-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin

Hợp chất ví dụ 1A (3,0g) và trietylsilan (1mL) được khuấy trong $CH_2Cl_2$ (30mL) và axit trifloaxetic (30mL) trong 2 giờ, và phản ứng được cô, và sau đó được đưa vào ete và cô lại. Sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

**Ví dụ 1C**

Metyl 4-flo-2-phenoxybenzoat

Metyl 2-bromo-4-flobenzoat (1g), phenol (0,565g), xesi cacbonat (1,96g), phức đồng(I) triflat toluen (0,087g), và etyl axetat (0,034mL) trong toluen (12mL) được khuấy ở 110°C trong 24 giờ. Phản ứng được làm mát và tách sắc ký trên silicagel với 5% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 1D**

Metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ 1C (630mg), hợp chất ví dụ 1B , và $K_2CO_3$ (707mg) được khuấy trong dimetylsulfoxit ở 125°C trong 5 giờ. Phản ứng được làm mát và tách sắc ký trên silicagel với 10% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 1E**

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoic

Hợp chất ví dụ 1D (600mg) được khuấy trong 25mL dioxan/NaOH 1M tỷ lệ 2:1ở 60°C trong 24 giờ. Dung dịch được làm mát và điều chỉnh đến độ pH= 4 bằng dung dịch $NaH_2PO_4$ và HCl đặc, và chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước muối và làm khan ($Na_2SO_4$), lọc và cô.

**Ví dụ 1F**

3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)benzensulfonamit

4-Flo-3-nitrobenzensulfonamit (2,18g), (tetrahydropyran-4-yl)metylamin (1,14g), và trietylamin (1g) được khuấy trong tetrahydrofuran (30mL) trong 24 giờ. Dung dịch này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch $NaH_2PO_4$ và nước muối, và làm khan ($Na_2SO_4$), lọc và cô. Sản phẩm được nghiền từ etyl axetat.

**Ví dụ 1G**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ 1E (90mg), hợp chất ví dụ 1F (45mg), 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit clohydric (65mg), và 4-dimetylaminopyridin (22mg) được khuấy trong $CH_2Cl_2$ (4mL) trong 24 giờ. Phản ứng được làm mát và tách sắc ký trên silicagel với 20-100% etyl axetat/hexan. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,55 (brs, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,35 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 3,86 (br d, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,37 (br s, 2H), 3,15 (br s, 4H), 2,34 (br s, 4H), 1,91 (br s, 4H), 1,64 (br d, 2H), 1,29 (m, 3H).

**Ví dụ 2**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-phenoxy-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 2A**

4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)benzensulfonamit

4-Aminobenzensulfonamit (6,80g), tetrahydropyran-4-carboxaldehyt (4,96g), và natri triaxetoxy bo hydrua (16,74g) trong tetrahydrofuran (300mL) và axit axetic (15mL) được khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được cô và đưa vào etyl axetat. Dung dịch thu được được rửa bằng nước và nước muối, cô, và tách sắc ký trên silicagel với 50% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 2B**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-phenoxy-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 2A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$/$D_2O$) δ 7,54 (d, 1H), 7,46 (m, 8H), 7,36 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,55 (d, 2H), 6,30 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,10 (br s, 4H), 2,96 (d, 2H), 2,32 (br s, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,20 (m, 2H).

**Ví dụ 3**

**2**-(benzyloxy)-4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 3A**

Metyl 2-(benzyloxy)-4-flobenzoat

Metyl 4-flo-2-hydroxybenzoat (2,00g), benzyl bromua (1,54mL), và xesi cacbonat (4,60g) trong N,N-dimetylformamit (50mL) được khuấy trong 24 giờ. Phản ứng này được đưa vào ete và rửa bằng dung dịch NaOH 1M 3x, và nước muối, sau đó cô để thu được sản phẩm tinh khiết.

**Ví dụ 3B**

Metyl 2-(benzyloxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 3A cho hợp chất ví dụ 1C trong ví dụ 1D.

**Ví dụ 3C**

Axit 2-(benzyloxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 3B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 3D**

2-(benzyloxy)-4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 3C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 10,90 (br s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,33-7,55 (m, 12H), 7,18-7,27 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,86 (br d, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,31 (m, 8H), 2,34 (br s, 4H), 1,91 (br s, 2H), 1,64 (br d, 2H), 1,29 (m, 3H).

**Ví dụ 4**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(2-phenyletoxy)benzamit

**Ví dụ 4A**

Metyl 4-flo-2-phenetoxybenzoat

Metyl 4-flo-2-hydroxybenzoat (1,00g) và rượu phenetylic (0,64mL) được bổ sung vào triphenylphosphin (1,54g) và diisopropylazodicarboxylat (1,04mL) trong tetrahydrofuran (20mL) ở 0°C, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp được tách sắc ký trên silicagel với 5% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 4B**

Metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenetoxybenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1C trong ví dụ 1D.

**Ví dụ 4C**

Ví dụ 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenetoxybenzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 4B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 4D**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(2-phenyletoxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 4C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 10,75 (br s, 1H), 8,66 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,20-7,40 (m, 8H), 6,53 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,85 (br d, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,25 (m, 8H), 3,13 (t, 2H), 2,36 (br s, 4H), 2,21 (br s, 2H), 1,62 (br d, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,17 (m, 1H).

**Ví dụ 5**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(phenylthio)benzamit

**Ví dụ 5A**

Metyl 4-flo-2-(phenylthio)benzoat

Axit 5-flo-2-(metoxycarbonyl)phenylboronic (1,00g), 2-(phenylthio) isoindolin-1,3-dion (0,86g), và (2-hydroxy-3,5-diisopropylbenzoyloxy) đồng (0,29g) được khuấy

trong dioxan (15mL) ở 50°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tách sắc ký trên silicagel với 5% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 5B**

Metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(phenylthio)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 5A cho hợp chất ví dụ 1C trong ví dụ 1D.

**Ví dụ 5C**

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(phenylthio)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 5B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 5D**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(phenylthio)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 5C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,95 (br s, 1H), 8,59 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,15-7,50 (m, 14H), 6,73 (d, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,82 (dd, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 2,94 (br s, 4H), 2,30 (br s, 4H), 1,64 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

**Ví dụ 6**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(phenylthio)-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 5C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 2A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$/$D_2O$) δ 7,65 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,33-7,48 (m, 12H), 7,24 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,66 (d, 2H), 6,17 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,92 (br s, 4H), 2,25 (br s, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,20 (m, 2H).

**Ví dụ 7**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(phenylthio)benzamit

**Ví dụ 7A**

4-(3-morpholinopropylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 7B**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(phenylthio)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 5C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 10,20 (br s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,95 (dd, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,31-7,51 (m, 10H), 7,12-7,26 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,07 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,32 (m, 6H), 2,88 (m, 4H), 2,27 (m, 4H), 1,91 (m, 2H).

**Ví dụ 8**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(phenylsulfonyl)benzamit

**Ví dụ 8A**

Metyl 4-flo-2-(phenylsulfonyl)benzoat

Ví dụ 5A (0,30g) và $KMnO_4$ (1,80g) được khuấy trong axit axetic (40mL) ở 60°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua nút silicagel, cô, và tách sắc ký trên silicagel với 50% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 8B**

Metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(phenylsulfonyl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 8A cho hợp chất ví dụ 1C trong ví dụ 1D.

**Ví dụ 8C**

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(phenylsulfonyl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 8B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 8D**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 8C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,95 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,40 (m, 4H), 7,11 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,82 (dd, 2H), 3,39 (m, 6H), 3,19 (m, 6H), 2,37 (br s, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

**Ví dụ 9**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(phenylsulfinyl)benzamit

**Ví dụ 9A**

Metyl 4-flo-2-(phenylsulfinyl)benzoat

OXONE® (Dupont) (5,60g) được thêm vào từng giọt trong khoảng 1 giờ vào hợp chất ví dụ 5A (1,00g) trong Hỗn hợp bao gồm axit axetic (30mL), nước (30mL) và $CH_2Cl_2$ (20mL), và phản ứng được khuấy trong khoảng 1 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được đưa vào etyl axetat, rửa bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$, nước, và nước muối, cô, và tách sắc ký trên silicagel với 5-25% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 9B**

Metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(phenylsulfinyl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 9A cho hợp chất ví dụ 1C trong ví dụ 1D.

**Ví dụ 9C**

axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(phenylsulfinyl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 9B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 9D**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(phenylsulfinyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 9C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$/$D_2O$) δ 8,51 (s, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,48 (m, 8H), 7,32 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (m, 4H), 6,97 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,35 (d, 2H), 3,34 (m, 6H), 3,27 (t, 2H), 2,74 (br s, 4H),1,93 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,28 (m, 2H).

**Ví dụ 10**

2-Benzyl-4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 10A**

Metyl 2-benzyl-4-flobenzoat

Axit 5-flo-2-(metoxycarbonyl)phenylboronic (1,00g), benzyl bromua (0,50mL), $K_2CO_3$ (1,75g), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopalađi(II) ($PdCl_2$(dppf)) (0,17g) được khuấy trong tetrahydrofuran (20mL) ở 60°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tách sắc ký trên silicagel với 2% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 10B**

Metyl 2-benzyl-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 10A cho hợp chất ví dụ 1C trong ví dụ 1D.

**Ví dụ 10C**

Axit 2-benzyl-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 10B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 10D**

2-Benzyl-4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 10C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$/$D_2O$) δ 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,38-7,56 (m, 10H), 7,25 (m, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,83 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,37 (d, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,20 (br s, 4H), 2,44 (br s, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,29 (m, 2H).

**Ví dụ 11**

2-benzyl-4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 10C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 2A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,70 (br s, 1H), 7,48 (m, 6H), 6,88 (m, 6H), 6,62 (m, 6H), 6,42 (dd, 2H), 3,83 (dd, 4H), 3,24 (m, 6H), 2,96 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,18 (m, 4H).

**Ví dụ 12**

2-benzyl-4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 10C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,90 (br s, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,48 (m, 7H), 7,40 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,97 (dd, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 4,04 (m, 5H), 3,72 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 3,40 (m, 8H), 3,21 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

**Ví dụ 13**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(2-phenyletyl)benzamit

**Ví dụ 13A**

Metyl 4-flo-2-phenetylbenzoat

Metyl 2-bromo-4-flobenzoat (1,00g), axit (E)-styrylboronic (0,89g), tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0) (0,50g), và $K_3PO_4$ (2,28g) được khuấy trong dioxan (17mL) ở 90°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng tách sắc ký trên silicagel với 1-5% etyl axetat/hexan. Sản phẩm trong metanol (10mL) được bổ sung vào 20% trọng lượng là Pd-C 5% tinh khiết-khô và khuấy 4 ngày với $H_2$ trong chai nén áp suất. Hỗn hợp được lọc qua màng nylon và cô.

**Ví dụ 13B**

Metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenetylbenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 13A cho hợp chất ví dụ 1C trong ví dụ 1D.

**Ví dụ 13C**

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenetylbenzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 13B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 13D**

4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)-2-phenetylbenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 13C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$/$D_2O$) δ 8,62 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,35-7,52 (m, 6H), 7,19 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,99 (m, 4H), 6,83 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,11 (br s, 4H), 2,91 (t, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,38 (br s, 4H), 1,81 (m, 1H), 1,54 (d, 2H), 1,23 (m, 2H).

**Ví dụ 14**

2-(benzylamino)-4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 14A**

Metyl 2-(benzylamino)-4-flobenzoat

Metyl 2-amino-4-flobenzoat (0,90g), benzaldehyt (0,54mL), natri triaxetoxy bo hydrua (1,58g) và axit axetic (0,3mL) trong $CH_2Cl_2$ (20mL) được khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được làm ngừng bằng metanol, cô, và tách sắc ký trên silicagel với 5% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 14B**

Metyl 2-(benzylamino)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 14A cho hợp chất ví dụ 1C trong ví dụ 1D.

**Ví dụ 14C**

Axit 2-(benzylamino)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 14B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 14D**

2-(benzylamino)-4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 14C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$/$D_2O$) δ 8,58 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,20-7,29 (m, 8H), 6,15 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,12 (br s, 4H), 2,39 (br s, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,27 (m, 2H).

**Ví dụ 15**

2-anilino-4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 15A**

Metyl 4-flo-2-(phenylamino)benzoat

Metyl 2-bromo-4-flobenzoat (1,00g), anilin (0,47mL), paladi(II) axetat (0,048g), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaptyl (0,214g) và $Cs_2CO_3$ (2,08g) trong

toluen (12mL) được khuấy ở 90°C trong 24 giờ. Phản ứng được cô và tách sắc ký trên silicagel với 5-50% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 15B**

Metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(phenylamino)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 15A cho hợp chất ví dụ 1C trong ví dụ 1D.

**Ví dụ 15C**

4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(phenylamino)benzoic acid

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 15B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 15D**

2-anilino-4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 15C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,55 (br s, 1H), 8,56 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,25 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,38 (dd, 1H), 3,81 (dd, 2H), 3,37 (br s, 4H), 3,12 (br s, 4H), 2,41 (br s, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,61 (br d, 2H), 1,23 (m, 4H).

**Ví dụ 16**

2-anilino-4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 15C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 2A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$/$D_2O$) δ 7,78 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,47 (m, 6H), 7,36 (m, 3H), 7,27 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,05 (br s, 4H), 2,93 (d, 2H), 2,37 (br s, 4H), 1,77 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,20 (m, 2H).

**Ví dụ 17**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-metoxy-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 17A**

Metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-metoxybenzoat

Axit metyl 4-bromo-2-metoxybenzoic (700mg), hợp chất ví dụ 1B (983mg), $K_3PO_4$ (909mg), tris(dibenzylideneaxeton)dipalađi(0) (78mg), và 2-(di-t-butylphosphino)biphenyl (102mg) được khuấy trong 1,2-dimetoxyetan (10mL) ở 80°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tách sắc ký trên silicagel với 20-50% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 17B**

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-metoxybenzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 17A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 17C**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-metoxy-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 17B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 10,81 (br s, 1H), 8,64 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,20-7,54(m, 10H), 6,52 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,27 (br s, 4H), 2,39 (br s, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (br d, 2H), 1,27 (m, 4H).

**Ví dụ 18**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 18A**

Metyl 4,4-dimetyl-2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohex-1-encarboxylat

Huyền phù chứa NaH được rửa hexan (17g) trong diclometan (700mL) được nhỏ từng giọt 5,5-dimetyl-2-metoxycarbonylxyclohexanon (38,5g) tại 0°C. Sau khi

khuấy trong 30 phút, hỗn hợp được làm lạnh đến –78°C và anhydrit triflometansulfonic (40mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 24 giờ. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khan, và cô để thu lấy sản phẩm.

**Ví dụ 18B**

Metyl 2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-encarboxylat

Hợp chất ví dụ 18A (62,15g), axit 4-clophenylboronic (32,24g), CsF (64g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2g) trong 1,2-dimetoxyetan/metanol tỷ lệ 2:1 (600mL) được gia nhiệt đến 70°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được cô. Ete (4x 200mL) được sử dụng và hỗn hợp được lọc. Dung dịch ete gộp được cô để thu lấy sản phẩm.

**Ví dụ 18C**

(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metanol

Hỗn hợp bao gồm $LiBH_4$ (13g), hợp chất ví dụ 18B (53,8g) và ete (400mL) được bổ sung metanol từ từ bằng xilanh (25mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Phản ứng được làm ngừng bằng HCl 1N bằng cách làm lạnh bằng đá. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết bằng ete (3x 100mL). Dịch chiết được làm khan, và cô. Sản phẩm thô được tách sắc ký trên silicagel với 0-30% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 18D**

Metyl 2-bromo-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế piperazin cho hợp chất ví dụ 1B và metyl 2-bromo-4-flobenzoat cho hợp chất ví dụ 1C trong ví dụ 1D.

**Ví dụ 18E**

Metyl 2-bromo-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl) benzoat

MsCl (7,5mL) được bổ sung qua xilanh vào hợp chất ví dụ 18C (29,3g) và trietylamin (30mL) trong $CH_2Cl_2$ (500mL) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy trong 1 phút. Hợp chất ví dụ 18D (25g) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 24 giờ. Huyền phù được rửa bằng nước muối, làm khan, và cô. Sản phẩm thô được tách sắc ký trên silicagel với 10-20% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 18F**

Metyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ 18E (500mg), phenol (195mg), $Cs_2CO_3$ (674mg), axit 1-naphtoic (356mg), phức đồng (I) triflat-toluen (45mg), etyl axetat (0,016mL), và rây 4A (50mg) trong toluen (2mL) được khuấy ở 105°C trong 24 giờ. Phản ứng được làm mát và đưa vào etyl axetat (100mL) và nước (40mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $Na_2CO_3$ 2x và nước muối, sấy khô, và cô. Sản phẩm thô được tách sắc ký trên silicagel với 20% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 18G**

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 18F cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 18H**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 18G cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,10 (br s, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,06 (dd, 2H), 6,99 (dd, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,22 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,06 (m, 7H), 0,94 (s, 3H).

**Ví dụ 19**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 19A**

Metyl 5,5-dimetyl-2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohex-1-encarboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4,4-dimetyl-2-metoxycarbonylxyclohexanon cho 5,5-dimetyl-2-metoxycarbonylxyclohexanon trong ví dụ 18A.

**Ví dụ 19B**

Metyl 2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-encarboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 19A cho hợp chất ví dụ 18A trong ví dụ 18B.

**Ví dụ 19C**

(2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metanol

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 19B cho hợp chất ví dụ 18B trong ví dụ 18C.

**Ví dụ 19D**

Metyl 2-bromo-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 19C cho hợp chất ví dụ 18C trong ví dụ 18E.

**Ví dụ 19E**

Metyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 19D cho hợp chất ví dụ 18E trong ví dụ 18F.

**Ví dụ 19F**

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 19E cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 19G**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 19F cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,10 (br s, 1H), 8,71(m, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,21 (dd, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,96 (dd, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,47 (t, 2H), 1,17 (m, 3H), 1,08 (m, 4H), 0,95 (s, 3H).

**Ví dụ 20**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-5-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 20A**

Etyl 2-(1H-indazol-5-yloxy)-4-flobenzoat

Etyl 2,4-diflobenzoat (1,14g), $K_3PO_4$ (1,30g) và 5-hydroxyindazol (0,90g) được khuấy ở 110°C trong diglyme (12mL) trong 24 giờ. Phản ứng được làm mát và rót vào trong ete. Dung dịch được rửa ba lần với dung dịch NaOH 1M, và nước muối, và làm khan. Dung dịch sau đó được cô, và sản phẩm thô được tách sắc ký trên silicagel với 20% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 20B**

Tert-butyl 4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế N-t-butoxycarbonylpiperazin cho hợp chất ví dụ 18D trong ví dụ 18E.

**Ví dụ 20C**

1-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 20B cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

**Ví dụ 20D**

Etyl 2-(1H-indazol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl) piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ 20A (330mg), hợp chất ví dụ 20C (335mg), và $HK_2PO_4$ (191mg) được khuấy trong dimetylsulfoxit (5mL) ở 140°C trong 24 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rửa ba lần bằng nước, rửa bằng nước muối, làm khan, và cô. Sản phẩm thô được tách sắc ký trên silicagel với 30% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 20E**

Axit 2-(1H-indazol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl) piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 20D cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 20F**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-5-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 20E cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,03 (br s, 1H), 11,25 (br s, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,06 (m, 4H), 6,96 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,18 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 21**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 21A**

4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-amino-N-metylpiperidin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 21B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 20E cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 12,80 (br s, 1H), 10,70 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,35 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,09 (s, 6H).

**Ví dụ 22**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yloxy)benzamit

**Ví dụ 22A**

Etyl 4-flo-2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yloxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolin cho 5-hydroxyindazol trong ví dụ 20A.

**Ví dụ 22B**

Etyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yloxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 22A cho hợp chất ví dụ 20A trong ví dụ 20D.

**Ví dụ 22C**

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yloxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 22B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 22D**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 22C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 10,95 (br s, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,60(d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,21 (dd, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,62 (m, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,61 (br s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,19 (m, 4H), 1,97 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 1,17 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 23**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 22C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,10 (br s, 1H), 8,71(m, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,21 (dd, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,96 (dd, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,47 (t, 2H), 1,17 (m, 3H), 1,08 (m, 4H), 0,95 (s, 3H).

**Ví dụ 24**

4-(4-{[4'-clo-4-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 24A**

Metyl 5-formyl-2-(triflometylsulfonyloxy)benzoat

Anhydrit Triflic (7,74mL) được bổ sung vào metyl 5-formyl-2-hydroxybenzoat (7,5g) trong 150mL $CH_2Cl_2$ ở 0°C, và phản ứng được khuấy và được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng $CH_2Cl_2$ (150mL), rửa bằng 3x nước muối, làm khan trên $Na_2SO_4$, và cô. Sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

**Ví dụ 24B**

Metyl 4'-clo-4-formylbiphenyl-2-carboxylat

Ví dụ 24A (14,5g), axit 4-clophenylboronic (6,88g) CsF (12,2g), và tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0) được khuấy ở 70°C trong 24 giờ. Phản ứng được làm mát, lọc, và cô. Sản phẩm thô được đưa vào etyl axetat (250mL), rửa bằng 3x 1M NaOH, và nước muối, cô, và tách sắc ký trên silicagel với 10% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 24C**

Metyl 4'-clo-4-(pyrolidin-1-ylmetyl)biphenyl-2-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 24B cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và pyrolidin cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 24D**

(4'-clo-4-(pyrolidin-1-ylmetyl)biphenyl-2-yl)metanol

DIBAL trong hexan (1M, 5,9mL) được bổ sung vào hợp chất ví dụ 24C (650mg) trong $CH_2Cl_2$ (30mL) ở 0°C, và phản ứng được khuấy trong 20 phút. Phản ứng được làm ngừng phản ứng bằng cách bổ sung từ từ metanol (2mL), và NaOH 1M (10mL), và dung dịch thu được được chiết hai lần với etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, làm khan trên $Na_2SO_4$, và cô. Sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

**Ví dụ 24E**

4'-Clo-4-(pyrolidin-1-ylmetyl)biphenyl-2-carbaldehyt

Dess-Martin periodinan (1,30g) được bổ sung vào hợp chất ví dụ 24D (770mg) trong $CH_2Cl_2$ (30mL) ở nhiệt độ trong phòng và phản ứng được khuấy trong 24 giờ. Hỗn

hợp phản ứng được cô và tách sắc ký trên silicagel với 1% trietylamin trong 25% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 24F**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-flobenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-hydroxyindol cho 5-hydroxyindazol và metyl 2,4-diflobenzoat cho etyl 2,4-diflobenzoat trong ví dụ 20A.

**Ví dụ 24G**

Tert-butyl 4-(3-(1H-indol-4-yloxy)-4-(metoxycarbonyl)phenyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 24F cho hợp chất ví dụ 20A và tert-butyl piperazin-1-carboxylat cho hợp chất ví dụ 20C trong ví dụ 20D.

**Ví dụ 24H**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 24G cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

**Ví dụ 24I**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-4-(pyrolidin-1-ylmetyl)biphenyl-2-yl)metyl) piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 24E cho 4'-clobiphenyl-2 carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 24H cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 24J**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-4-(pyrolidin-1-ylmetyl)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 24I cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 24K**

4-(4-{[4'-clo-4-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 24J cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,52 (br s, 1H), 11,26 (s, 1H), 10,68 (br s, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (br s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,35 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,38 (m, 3H), 3,85 (dd, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

**Ví dụ 25**

4-(4-{[4'-clo-4-(2-pyrolidin-1-yletyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 25A**

Metyl 4'-clo-4-(2-oxoetyl)biphenyl-2-carboxylat

Vào dung dịch chứa (metoxymetyl)diphenylphosphin oxit (1,62g) trong 40mL tetrahydrofuran ở-78°C, bổ sung liti diisopropylamit (2M, 3,3mL), và sau khi khuấy 3 phút, hợp chất ví dụ 24B (1,57g) được bổ sung vào, và dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. NaH (230mg), và 40mL N,N-dimetylformamit được bổ sung vào, và hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm mát và rót vào dung dịch $NaH_2PO_4$. Dung dịch thu được được chiết hai lần với ete, và dịch chiết gộp được rửa hai lần bằng nước, và nước muối, và cô. Hỗn hợp thô chứa ete enol được đưa vào trong HCl 1M (50mL) và dioxan (50mL), và khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Phản ứng được làm mát và rót vào dung dịch $NaHCO_3$. Dung dịch thu được được chiết hai lần với ete, và dịch chiết gộp được rửa bằng nước, và nước muối, và cô. Sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

**Ví dụ 25B**

metyl 4'-clo-4-(2-(pyrolidin-1-yl)etyl)biphenyl-2-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 25A cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và pyrolidin cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 25C**

(4'-clo-4-(2-(pyrolidin-1-yl)etyl)biphenyl-2-yl)metanol

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 25B cho hợp chất ví dụ 24C trong ví dụ 24D.

**Ví dụ 25D**

4'-clo-4-(2-(pyrolidin-1-yl)etyl)biphenyl-2-carbaldehyt

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 25C cho hợp chất ví dụ 24D trong ví dụ 24E.

**Ví dụ 25E**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-4-(2-(pyrolidin-1-yl)etyl)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 25D cho 4'-clobiphenyl-2 carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 24H cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 25F**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-4-(2-(pyrolidin-1-yl)etyl)biphenyl-2-yl)metyl) piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 25E cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 25G**

4-(4-{[4'-clo-4-(2-pyrolidin-1-yletyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 25F cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,15 (s,

1H), 8,47 (t, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,22 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,26 (s, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,10-3,24 (m, 11H), 2,97 (m, 4H), 2,31 (m, 4H), 1,89 (m, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

**Ví dụ 26**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-xyclopentylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 26A**

Etyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-flobenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 5-hydroxyindol cho 5-hydroxyindazol trong ví dụ 20A.

**Ví dụ 26B**

Etyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl) piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26A cho hợp chất ví dụ 20A trong ví dụ 20D.

**Ví dụ 26C**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl) piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 26D**

4-(1-xyclopentylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 1-xyclopentylpiperidin-4-amin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 26E**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-xyclopentylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 26D cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,13 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,04 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,50-1,70 (m, 6H), 1,38 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 27**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]-3-isobutylpiperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 27A**

Metyl 2-bromo-4-metylpentanoat

Vào HBr đặc (48%) (20mL) trong nước (214mL), bổ sung KBr (17,6g, làm lạnh đến 0°C, sau đó natri nitrit (5,2g) tất cả cùng một lúc, sau đó DL-leuxin (5,2g) từng phần. Phản ứng được khuấy cơ học ở 0 °C trong 1,5 giờ, sau đó chiết bằng 2 x 200mL etyl axetat. Các lớp hữu cơ gộp được rửa bằng nước muối và làm khan trên $Na_2SO_4$. Sau khi lọc và cô, phần dầu thu được được hòa tan trong $CH_2Cl_2$/metanol và xử lý bằng (TMS)$CHN_2$ 2,0*M* trong ete (30mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Phản ứng được cô và sau đó tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng hệ dung môi 97,5/2,5 hexan/etyl axetat.

**Ví dụ 27B**

3-isobutylpiperazin-2-on

Hợp chất của Ví dụ 27A (2,2g) trong etanol (15mL) được nhỏ từng giọt vào trong 2,5 giờ vào dung dịch hồi lưu có khuấy chứa etan-1,2-diamin (13,2mL) trong etanol (60mL). Việc gia nhiệt được tiếp tục trong 2,5 giờ nữa, sau đó NaOEt trong etanol được bổ sung (21% theo trọng lượng, 4,0mL) và gia nhiệt thêm trong 90 phút. Phản ứng sau đó được làm lạnh và cô. Sau khi nghiền với ete, hợp chất nêu ở đề mục này được sử dụng mà không cần tinh chế.

**Ví dụ 27C**

4'-clobiphenyl-2-carbaldehyt

Hợp chất 2-bromobenzaldehyt (2,3mL) và tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0) (0,35g) trong toluen (50mL) được bổ sung axit 4-clophenylboronic (4,0g) và $Na_2CO_3$ 2M (70mL). Hỗn hợp được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng được làm mát, pha loãng với nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và các lớp nước gộp lại được chiết ngược bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên $Na_2SO_4$. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng hexan/etyl axetat với tỷ lệ 97,5/2,5.

**Ví dụ 27D**

4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)-3-isobutylpiperazin-2-on

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 27B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 27E**

1-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)-2-isobutylpiperazin

Bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 27D trong tetrahydrofuran (3,6mL) phức boran-metyl sulfit (10*M* trong tetrahydrofuran) (0,24mL). Phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 16 giờ, sau đó làm lạnh trong bể nước/đá. Metanol (5mL) được bổ sung từ từ, và hỗn hợp được khuấy lạnh trong 75 phút. Sau đó HCl 4*N* trong dioxan (0,65mL) được bổ sung vào và phản ứng được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 60 phút. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, $NH_4OH$ 1*N* (2,6mL) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy trong 15 phút. Sau đó phản ứng được cô, hòa tan lại trong metanol, cô, hòa tan lại trong toluen và cô. Chất rắn thô được tạo huyền phù trong $CHCl_3$/metanol, các chất rắn được lọc riêng, và dịch lọc được cô thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 27F**

Metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)-3-isobutylpiperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 27E cho hợp chất ví dụ 1B trong ví dụ 1D.

**Ví dụ 27G**

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)-3-isobutylpiperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 27F cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 27H**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]-3-isobutylpiperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ 27G (13mg), hợp chất ví dụ 1F (7mg), 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit clohydric (8mg), và 4-dimetylaminopyridin (5mg) được khuấy trong $CH_2Cl_2$ (1mL) trong 24 giờ. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế bằng cột C18, 250 x 50mm, 10µ, và rửa giải bằng gradien 20-100% $CH_3CN$ với axit trifloaxetic 0,1% trong nước, cho sản phẩm là muối trifloaxetat. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,62 (br s, 1H), 9,10 (br s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,40 (br s, 1H), 4,70 và 4,15 (cả hai v br s, tổng 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,60 (v br s, 1H), 3,32, 3,27, 3,24, 3,06 (tất cả m, tổng là 11H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (m, 3H), 1,30 (m, 4H), 0,70 (br m, 6H).

**Ví dụ 28**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-{[4-(2,4-dioxo-3-azabixyclo[3.2.0]hept-3-yl)phenyl]sulfonyl}-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G và 4-(2,4-dioxo-3-azabixyclo[3.2.0]heptan-3-yl)bezensulfonamit cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,87 (br s, 1H), 9,58 (br s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,71 (br s, 1H), 7,54 (m, 7H), 7,35 (m, 5H), 7,10 (dd, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,37 (br s, 1H), 3,78 (br s, 1H), 3,43 (m, 4H), 3,22, 3,00, 2,85 (tất cả v br s, tổng 6H), 2,62 (m, 2H), 2,18 (m, 2H).

**Ví dụ 29**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-{[4-(4-metyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl]sulfonyl}-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G và 4-(4-metyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)bezensulfonamit cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,87

(br s, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,58 (br s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,32 (m, 5H), 7,08 (dd, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,80 (br s, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,21, 3,00, 2,84 (tất cả br s, tổng là 6H), 2,75 (dd, 1H), 2,28 (d, 1H), 1,08 (d, 3H).

**Ví dụ 30**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-{[4-(3,3-dimetyl-2-oxoazetidin-1-yl)phenyl]sulfonyl}-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G và 4-(3,3-dimetyl-2-oxoazetidin-1-yl)bezensulfonamit cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,62 (br s, 1H), 9,58 (br s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,72 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (m, 4H), 7,33 (m, 3H), 7,08 (dd, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,77 (br s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,21, 3,00, 2,84 (tất cả br s, tổng là 6H), 1,32 (s, 6H).

**Ví dụ 31**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-{[4-(4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]sulfonyl}-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G và 4-(4-nitro-2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)bezensulfonamit cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,98 (br s, 1H), 9,58 (br s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 7,70 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,00 (dd, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,77 (br s, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,21, 3,00, 2,84 (tất cả br s, tổng là 6H).

**Ví dụ 32**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-phenoxy-N-{[2-(2-piperidin-1-yletoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G và 2-(2-(piperidin-1-yl)etoxy)bezensulfonamit cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,65 (br s, 1H), 9,77 (br s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,36 (m, 5H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,40 (m, 3H),

3,80 (br s, 1H), 3,40, 3,20 3,00, 2,90 (tất cả v br m, tổng 13H), 1,63 (m, 5H), 1,27 (v br s, 1H).

**Ví dụ 33**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-{[3-({[(1-etylpyrolidin-2-yl)metyl]amino}carbonyl)-4-metoxyphenyl]sulfonyl}-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G và *N*-((1-etylpyrolidin-2-yl)metyl)-2-metoxy-5-sulfamoylbenzamit cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,75 (br s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 9,25 (br s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (m, 2H), 7,10 (m, 5H), 7,09 (dd, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,39 (br s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,77 (br s, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,55-2,80 (đường bao, 10H), 2,12 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,23 (t, 3H).

**Ví dụ 34**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1-naptyloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 34A**

Metyl 2-bromo-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế metyl 2-bromo-4-flobenzoat cho hợp chất ví dụ 1C trong ví dụ 1D.

**Ví dụ 34B**

Metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(naphtalen-1-yloxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34A cho hợp chất ví dụ 18E và 1-naphtol cho phenol trong ví dụ 18F.

**Ví dụ 34C**

4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(naphtalen-1-yloxy)benzoic acid

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 34D**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1-naptyloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34C cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,82 (br s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,50 (m, 8H), 7,38 (m, 4H), 7,20 (dd, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,78 (br s, 1H), 3,27 (m, 6H), 3,22, 3,02, 2,85 (tất cả br s, tổng là 6H), 1,84 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

**Ví dụ 35**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(2-naptyloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 35A**

1-(diflometylsulfonyl)-2-flobenzen

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34A cho hợp chất ví dụ 18E và 2-naphtol cho phenol trong ví dụ 18F.

**Ví dụ 35B**

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(naphtalen-2-yloxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 35A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 35C**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(2-naptyloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 35B cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,80 (br s, 1H), 9,55 (br s, 1H), 8,50 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,69 (br s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,37 (m, 5H), 7,18 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,78 (br s, 1H), 3,27 (m, 6H), 3,22, 3,02, 2,85 (tất cả br s, tổng là 6H), 1,84 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

**Ví dụ 36**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(2-naptyloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 35B cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,80 (br s, 1H), 9,61 (br s, 2H), 8,57 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,50 (m, 6H), 7,40 (m, 5H), 7,18 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,38 (br s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (br s, 1H), 3,40 (m, 8H), 3,30-2,80 (đường bao, 10H), 1,92 (m, 2H).

**Ví dụ 37**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(2-naptyloxy)-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 35B cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 163A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,82 (br s, 1H), 9,58 (br s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (m, 7H), 7,36 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,78 (br s, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,22, 3,02, 2,85 (tất cả br s, tổng là 6H), 3,15 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,22 (m, 2H).

**Ví dụ 38**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(quinolin-7-yloxy)benzamit

**Ví dụ 38A**

Metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(quinolin-7-yloxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34A cho hợp chất ví dụ 18E và quinolin-7-ol cho phenol trong ví dụ 18F.

**Ví dụ 38B**

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(quinolin-7-yloxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 38C**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(quinolin-7-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38B cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,80 (d, 1H), 8,48 (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,45 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,78 (br s, 1H), 3,30-2,80 (đường bao, 12H), 1,84 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

**Ví dụ 39**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(quinolin-6-yloxy)benzamit

**Ví dụ 39A**

Metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(quinolin-6-yloxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34A cho hợp chất ví dụ 18E và quinolin-6-ol cho phenol trong ví dụ 18F.

**Ví dụ 39B**

4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(quinolin-6-yloxy)benzoic acid

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 39A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 39C**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(quinolin-6-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 39B cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,90 (br s, 1H), 9,65 (br s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,46 (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,45 (dd, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,02 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H),

6,63 (d, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,78 (br s, 1H), 3,40-2,80 (phong bì 12H), 1,87 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

**Ví dụ 40**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 40A**

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

5-Benzyloxy-indol (1,0g) được xử lý bằng NaH (135mg) và triisopropylsilyl clorua (1,0g) trong tetrahydrofuran trong 1 giờ, tinh chế bằng sắc ký nhanh (98/2 etyl axetat/hexan), sau đó loại nhóm benzyl trong etanol (35mL) nhờ chất xúc tác Pearlman's (0,19g) và sử dụng bóng khí hydro.

**Ví dụ 40B**

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34A cho hợp chất ví dụ 18E và hợp chất ví dụ 40A cho phenol trong ví dụ 18F. trong ví dụ này, nguyên liệu thô từ bước tạo ete được loại nhóm silyl bằng tetrabutyl amoni florua trong tetrahydrofuran/nước tỷ lệ 95/5 trước khi tinh chế.

**Ví dụ 40C**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 40B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 40D**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 40C cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,40 (br s, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,50 (v br s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,36 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,69 (dd,

1H), 6,37 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,30 (br s, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,70 (br s, 1H), 3,30 (m, 6H), 3,20, 2,95, 2,80 (tất cả br s, tổng là 6H), 1,86 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

**Ví dụ 41**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(isoquinolin-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 41A

Metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(isoquinolin-5-yloxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34A cho hợp chất ví dụ 18E và isoquinolin-5-ol cho phenol trong ví dụ 18F.

**Ví dụ 41B**

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(isoquinolin-5-yloxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 41A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 41C**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(isoquinolin-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 41B cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,90 (br s, 1H), 9,55 (v br s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,47 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (m, 6H), 7,29 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 4,38 (br s, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,78 (br s, 1H), 3,24 (m, 6H), 3,22,3,00, 2,85 (tất cả br s, tổng là 6H), 1,87 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

**Ví dụ 42**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[3-(dimetylamino) propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(isoquinolin-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 41B cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 154A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,90 (br s, 1H), 9,38 (v br s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,54 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50

(d, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,29 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 4,23 (br s, 1H), 3,78 (br s, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,35-2,80 (đường bao, 8H), 3,08 (m, 2H), 2,72, 2,70 (cả hai s, tổng là 6H), 1,87 (m, 2H).

**Ví dụ 43**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(quinolin-6-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 39B cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 154A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,96 (br s, 1H), 9,38 (v br s, 1H), 8,77 (dd, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,05 (d,1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,38 (m, 5H), 6,98 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,78 (br s, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,35-2,80 (đường bao, 8H), 3,15 (m, 2H), 2,81, 2,79 (cả hai s, tổng là 6H), 1,93 (m, 2H).

**Ví dụ 44**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 40C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 154A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,40 (br s, 1H), 11,18 (s, 1H), 9,30 (v br s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (m, 4H), 7,30 (br s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 3,78 (br s, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,35-2,80 (đường bao, 8H), 3,10 (m, 2H), 2,78, 2,76 (cả hai s, tổng là 6H), 1,95 (m, 2H).

**Ví dụ 45**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 45A**

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

4-Benzyloxy-indol (1,0g) được xử lý bằng NaH (135mg) và triisopropylsilyl clorua (1,0g) trong tetrahydrofuran trong 1 giờ, tinh chế bằng sắc ký nhanh (98/2 etyl axetat/hexan), sau đó loại nhóm benzyl trong etanol (35mL) sử dụng chất xúc tác Pearlman's (0,19g) và bóng khí hydro.

**Ví dụ 45B**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34A cho hợp chất ví dụ 18E và hợp chất ví dụ 45A cho phenol trong ví dụ 18F. Trong đó, nguyên liệu thô từ bước tạo ete được loại nhóm silat bằng tetra-*n*-butylamoni florua trong tetrahydrofuran/nước 95/5 trước khi tinh chế.

**Ví dụ 45C**

2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic acid

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 45B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 45D**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 45C cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,50 (br s, 1H), 11,24 (s, 1H), 9,50 (v br s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,30 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,92 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,33 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,70 (br s, 1H), 3,30 (m, 6H), 3,20, 2,95, 2,80 (tất cả br s, tổng là 6H), 1,86 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

**Ví dụ 46**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 45C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 154A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,50 (v br s, 1H), 11,24 (s, 1H), 9,30 (br s, 1H), 8,66 (t,

1H), 8,53 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,148 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 3,78 (br s, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,35-2,80 (đường bao, 8H), 3,10 (m, 2H), 2,78, 2,76 (cả hai s, tổng là 6H), 1,95 (m, 2H).

**Ví dụ 47**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-6-yloxy)benzamit

**Ví dụ 47A**

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

6-Benzyloxy-indol (1,0g) được xử lý bằng NaH (135mg) và triisopropylsilyl clorua (1,0g) trong tetrahydrofuran trong 1 giờ, tinh chế bằng sắc ký nhanh (98/2 etyl axetat/hexan), sau đó loại nhóm benzyl trong etanol (35mL) sử dụng chất xúc tác Pearlman's (0,19g) và bóng khí hydro.

**Ví dụ 47B**

Metyl 2-(1H-indol-6-yloxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34A cho hợp chất ví dụ 18E và hợp chất ví dụ 47A cho phenol trong ví dụ 18F. Trong ví dụ này, nguyên liệu thô từ bước tạo ete được loại nhóm silat bằng tetrabutyl amoni florua trong tetrahydrofuran/nước tỷ lệ 95/5 trước khi tinh chế.

**Ví dụ 47C**

Axit 2-(1H-indol-6-yloxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 47B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 47D**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-6-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 47C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 154A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,50 (v br s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,38 (br s, 1H),

8,64 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 3,78 (br s, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,35-2,80 (đường bao, 8H), 3,10 (m, 2H), 2,78, 2,76 (cả hai s, tổng là 6H), 1,95 (m, 2H).

**Ví dụ 48**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(isoquinolin-7-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 48A**

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34A cho hợp chất ví dụ 18E và isoquinolin-7-ol cho phenol trong ví dụ 18F.

**Ví dụ 48B**

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(isoquinolin-7-yloxy)benzoic

Ví dụ được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 48A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 48C**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(isoquinolin-7-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 48B cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,98 (v br s, 1H), 9,70 (v br s, 2H), 9,10 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,38 (br s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (br s, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,30-2,80 (đường bao, 10H), 3,20 (m, 4H), 1,92 (m, 2H).

**Ví dụ 49**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(isoquinolin-7-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 48B cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 154A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H

NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,98 (v br s, 1H), 9,40 (br s, 2H), 9,10 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,38 (br s, 1H), 3,78 (br s, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,35-2,80 (đường bao, 8H), 3,15 (m, 2H), 2,81, 2,79 (cả hai s, tổng là 6H), 1,93 (m, 2H).

**Ví dụ 50**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 50A**

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl) piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 19D cho hợp chất ví dụ 34A trong ví dụ 40B.

**Ví dụ 50B**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 50A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 50C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 50B cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,98 (br s, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,70 (v br s, 1H), 9,35 (v br s, 1H), 8,71 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,12 (m, 4H), 6,87 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,50, 3,40, 3,30 (tất cả m, tổng là 12H), 3,19 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,75 (br s, 2H), 2,23 (br m, 2H), 1,97 (br m, 2H), 1,43 (br t, 2H), 0,98 (s, 6H).

**Ví dụ 51**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 50B cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 154A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,42 (br s, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,40 (v br s, 1H), 9,30 (v br s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,87 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,60 (br s, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,35 (br s, 2H), 3,13 (m, 3H), 3,00 (br m, 2H), 2,78, 2,77 (cả hai s, tổng là 6H), 2,70 (br s, 1H), 2,12 (br m, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,42 (br t, 2H), 0,97 (s, 6H).

**Ví dụ 52**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,40 (br s, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,60 (v br s, 1H), 9,25 (v br s, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,50, 3,40, 3,30 (tất cả m, tổng là 12H), 3,19 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,75 (br s, 2H), 2,18 (br m, 2H), 2,00 (br m, 4H), 1,43 (br t, 2H), 0,96 (s, 6H).

**Ví dụ 53**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 154A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,41 (br s, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,35 (v br s, 2H), 8,66 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,35 (br s, 2H), 3,13 (m, 3H), 3,00 (br m, 2H), 2,78, 2,77 (cả hai s, tổng là 6H), 2,70 (br s, 1H), 2,20 (br m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,42 (br t, 2H), 0,97 (s, 6H).

**Ví dụ 54**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 54A**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl) piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 19D cho hợp chất ví dụ 34A trong ví dụ 45B.

**Ví dụ 54B**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl) piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 54A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 54C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 54B cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,50 (br s, 1H), 11,27 (s, 1H), 9,60 (v br s, 1H), 9,20 (v br s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,00 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,46 (d,1H), 6,30 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,60, 3,50, 3,40 (tất cả m, tổng là 12H), 3,19 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,75 (br s, 2H), 2,23 (br m, 2H), 1,97 (br m, 4H), 1,43 (br t, 2H), 0,98 (s, 6H).

**Ví dụ 55**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 55A**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl) piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 45A cho phenol trong ví dụ 18F. Ở đây, nguyên liệu thô từ bước tạo ete được loại nhóm silat bằng tetrabutyl amoni florua trong tetrahydrofuran/nước 95/5 trước khi tinh chế.

**Ví dụ 55B**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl) piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 55C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,50 (br s, 1H), 11,25 (s, 1H), 9,60 (v br s, 1H), 9,20 (v br s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,00 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,46 (d,1H), 6,30 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,60, 3,50, 3,40 (tất cả m, tổng là 12H), 3,19 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,75 (br s, 2H), 2,20 (br m, 2H), 2,00 (br m, 4H), 1,43 (br t, 2H), 0,98 (s, 6H).

**Ví dụ 56**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 54B cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 154A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,55 (br s, 1H), 11,27 (s, 1H), 9,40 (v br s, 1H), 9,35 (v br s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,00 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,46 (d,1H), 6,30

(s, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,35 (br s, 2H), 3,13 (m, 3H), 3,00 (br m, 2H), 2,78, 2,77 (cả hai s, tổng là 6H), 2,70 (br s, 1H), 2,22 (br m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,42 (br t, 2H), 0,97 (s, 6H).

**Ví dụ 57**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 154A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,50 (br s, 1H), 11,25 (s, 1H), 9,60 (v br s, 1H), 9,20 (v br s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,00 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,46 (d,1H), 6,30 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,35 (br s, 2H), 3,13 (m, 3H), 3,00 (br m, 2H), 2,78, 2,77 (cả hai s, tổng là 6H), 2,70 (br s, 1H), 2,20 (br m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,42 (br t, 2H), 0,97 (s, 6H).

**Ví dụ 58**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 45C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,50 (br s, 1H), 11,24 (s, 1H), 9,50 (v br s, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,30 (dd, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,38 (br s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (br s, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,30-2,80 (đường bao, 10H), 3,20 (m, 4H), 1,95 (m, 2H).

**Ví dụ 59**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 40C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,40 (br s, 1H), 11,19 (s, 1H), 9,60 (v br s, 1H),

8,69 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,38 (m, 5H), 7,12 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,38 (br s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (br s, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,30-2,80 (đường bao, 10H), 3,20 (m, 4H), 1,96 (m, 2H).

**Ví dụ 60**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-metoxyphenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G và 4-metoxybenzensulfonamit cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,57 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,35 (m, 6H), 7,10 (t, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,84 (m, 2H).

**Ví dụ 61**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G và 4-metylbenzensulfonamit cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,64 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,38 (m, 2H), 7,32 (m, 6H), 7,11 (t, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).

**Ví dụ 62**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl) benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 40C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 163A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,46 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,36 (m, 6H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,21 (br s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,25 (m, 7H), 2,93 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

**Ví dụ 63**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl) benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 45C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 163A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,58 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,52 (m, 5H), 7,32 (m, 5H), 7,18 (d, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,36 (m, 2H), 6,26 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,25 (m, 7H), 2,93 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

**Ví dụ 64**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-{[3-(dimetylamino) propyl]amino}-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế lần lượt hợp chất ví dụ 40C và hợp chất ví dụ 170A cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 1F, trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,46 (br s, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,41 (m, 5H), 7,29 (br s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,18 (br s, 1H), 4,32 (br s, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,77 (d, 6H), 1,88 (m, 2H).

**Ví dụ 65**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 65A**

4-(3-Morpholinopropylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 159C và 3-morpholinopropan-1-amin cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và (tetrahydropyran-4-yl)metylamin, lần lượt trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 65B**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 40C và hợp chất ví dụ 65A lần lượt cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 1F, trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,46 (br s, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,41 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,48 (br s, 1H), 6,25 (m, 1H), 4,29 (br s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,05 (m, 10H), 2,58 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

**Ví dụ 66**

N-[(3-{[clo(diflo)metyl]sulfonyl}-4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 66A**

(diflometyl)(2-flophenyl)sulfan

NaOH dạng bột (31,2g), tris(2-(2-metoxyetoxy)etyl)amin (5mL) và 2-flobenzen thiol (33,6mL) trong benzen (400mL) được làm bão hòa bằng clodiflometan, khuấy ở 80°C trong 30 phút và lọc qua đất tảo cát (Celite®). Dịch lọc được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và lớp nước được chiết bằng ete dietyl. Dịch chiết được gộp lại và làm khan ($MgSO_4$), lọc và cô.

**Ví dụ 66B**

1-(diflometylsulfonyl)-2-flobenzen

Hợp chất ví dụ 66A (46g) trong $CCl_4$/$CH_3CN$/nước tỷ lệ 1:1:2 (1,2L) ở 25°C được xử lý bằng $NaIO_4$ (164,6g) và $RuCl_3 \cdot xH_2O$ (534mg), khuấy trong 18 giờ, pha loãng với diclometan và lọc qua đất tảo cát (Celite®). Dịch lọc được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và làm khan ($Na_2SO_4$), lọc và cô. Dịch cô được lọc qua silicagel.

**Ví dụ 66C**

1-(Clodiflometylsulfonyl)-2-flobenzen

Hợp chất ví dụ 66B (25g) và N-closucxinimit (17,55g) trong tetrahydrofuran (690mL) ở-78°C được xử lý bằng liti hexametyldisilazit (178,5mL) trong 1 giờ, khuấy

trong 1 giờ và làm ngừng phản ứng bằng amoni clorua. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, và dịch chiết được rửa bằng nước muối và làm khan ($MgSO_4$), lọc và cô. Dịch cô được tách sắc ký trên silicagel với 0-5% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 66D**

3-(Clodiflometylsulfonyl)-4-flobenzen-1-sulfonyl clorua

Hợp chất ví dụ 66C (44g) trong axit closulfonic (36,7mL) ở 120°C được khuấy trong 18 giờ, làm lạnh đến 25°C, nhỏ bằng pipet lên trên đá nghiền và chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối và làm khan ($MgSO_4$), lọc và cô.

**Ví dụ 66E**

3-(Clodiflometylsulfonyl)-4-flobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ 66D (22g) trong isopropanol (690mL) ở-78°C được xử lý bằng dung dịch amoni (90mL) trong 1 giờ, khuấy thêm trong 1 giờ, làm ngừng phản ứng bằng HCl 6M (300mL), làm ấm đến 25°C và cô. Dịch cô được kết hợp với nước và chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết được làm khan ($MgSO_4$), lọc và cô. Dịch cô được kết tinh lại từ hexan/etyl axetat.

**Ví dụ 66F**

3-(clodiflometylsulfonyl)-4-(3-(dimetylamino)propylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 66E và N,N-dimetylpropan-1,3-diamin lần lượt cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và (tetrahydropyran-4-yl)metylamin, trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 66G**

N-[(3-{[clo(diflo)metyl]sulfonyl}-4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 54B và hợp chất ví dụ 66F cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 1F lần lượt, trong ví dụ 27H. $^1H$ NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,20 (s, 1H), 8,28 (m,1H), 7,99 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,41 (m, 2H),

6,21 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,84 (m, 6H), 2,67 (m, 5H), 2,19 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,77 (br s, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 67**

N-[(3-{[clo(diflo)metyl]sulfonyl}-4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 66F cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 1F lần lượt, trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,20 (s, 1H), 8,28 (m,1H), 8,05 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,41 (m, 2H), 6,21 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,68 (m, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,01 (br s, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 68**

2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-metoxyphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 68A**

(2-bromo-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metanol

N,N-dimetylformamit (18,41mL) được đưa vào trong cloroform (64mL) và dung dịch thu được được làm mát trong bể đá. Phospho tribromua (20,18mL) được nhỏ từng giọt vào trong 15 phút. Huyền phù thu được sau đó được gia nhiệt đến 70°C trong 30 phút. Dung dịch chứa 3,3-dimetylxyclohexanon (10g) trong cloroform (21mL) được nhỏ từng giọt vào trong 30 phút. Hỗn hợp được khuấy thêm ở 70°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được để mát đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được rót cẩn thận lên đá. Natri bicacbonat rắn được bổ sung để trung hòa axit. Hỗn hợp được chiết ba lần bằng ete, và dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối và làm khan ($MgSO_4$). Dung môi được loại trong điều kiện chân không, và nguyên liệu thô được hút qua nút silicagel bằng ete là dịch rửa giải. Sau khi cô, nguyên liệu thô được hòa tan trong metanol. Natri bo hydrua (1,757g) được bổ sung vào cẩn thận. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng qua đêm, và pha loãng với etyl axetat. Hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối và làm khan ($MgSO_4$). Dung môi được loại trong điều kiện chân không, và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng 20% etyl axetat trong hexan đến 100% etyl axetat.

**Ví dụ 68B**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế lần lượt hợp chất ví dụ 24F và piperazin cho hợp chất ví dụ 1C và hợp chất ví dụ 1B, trong ví dụ 1D.

**Ví dụ 68C**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-bromo-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế lần lượt hợp chất ví dụ 68A và hợp chất ví dụ 68B cho hợp chất ví dụ 18C và hợp chất ví dụ 18D, trong ví dụ 18E.

**Ví dụ 68D**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-metoxyphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl) piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ 68C (142mg), axit 4-metoxyphenylboronic (45,6mg), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (8,7mg), và xesi florua (114mg) được gộp lại trong dimetoxyetan (0,9mL) và metanol (0,4mL) và được gia nhiệt đến 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rót vào nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và bằng nước muối, làm khan ($MgSO_4$), lọc, và cô. Chất rắn thu được được nghiền với metanol, và lọc.

**Ví dụ 68E**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-metoxyphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl) piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 68D cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 68F**

3-nitro-4-(3-(pyrolidin-1-yl)propylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-amin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 68G**

2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-metoxyphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 68E và hợp chất ví dụ 68F cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 1F lần lượt, trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,56 ( brs, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98 (m, 3H), 6,88 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,36 (br s, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,99 (m, 6H), 1,84 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 69**

4-[4-({4,4-dimetyl-2-[4-(triflometyl)phenyl]xyclohex-1-en-1-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 69A**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4,4-dimetyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)xyclohex-1-enyl) metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế axit 4-(triflometyl)phenylboronic cho axit 4-metoxyphenylboronic trong ví dụ 68D.

**Ví dụ 69B**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4,4-dimetyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)xyclohex-1-enyl) metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 69A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 69C**

4-[4-({4,4-dimetyl-2-[4-(triflometyl)phenyl]xyclohex-1-en-1-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 69B và hợp chất ví dụ 68F cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 1F lần lượt, trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,55 (br s, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,36 (br s, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,02 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 70**

4-[4-({4,4-dimetyl-2-[4-(triflometoxy)phenyl]xyclohex-1-en-1-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 70A**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4,4-dimetyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclohex-1-enyl) metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế axit 4-(triflometoxy)phenylboronic cho axit 4-metoxyphenylboronic trong ví dụ 68D.

**Ví dụ 70B**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4,4-dimetyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclohex-1-enyl) metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 70A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 70C**

4-[4-({4,4-dimetyl-2-[4-(triflometoxy)phenyl]xyclohex-1-en-1-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 70B và hợp chất ví dụ 68F cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 1F lần lượt, trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,56 (br s, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,02 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 71**

4-[4-({4,4-dimetyl-2-[3-(triflometyl)phenyl]xyclohex-1-en-1-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 71A**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4,4-dimetyl-2-(3-(triflometyl)phenyl)xyclohex-1-enyl) metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế axit 3-(triflometyl)phenylboronic cho axit 4-metoxyphenylboronic trong ví dụ 68D.

**Ví dụ 71B**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4,4-dimetyl-2-(3-(triflometyl)phenyl)xyclohex-1-enyl) metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 71A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 71C**

4-[4-({4,4-dimetyl-2-[3-(triflometyl)phenyl]xyclohex-1-en-1-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 71B và hợp chất ví dụ 68F cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 1F lần lượt, trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,55 (br s, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,23 (m, 1H),

3,58 (m, 7H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,19 (m, 3H), 2,02 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,96 (s, 6H).

**Ví dụ 72**

4-(4-{[2-(3-flophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 72A**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(3-flophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl) piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế axit 3-flophenylboronic cho axit 4-metoxyphenylboronic trong ví dụ 68D.

**Ví dụ 72B**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(3-flophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl) piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 72A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 72C**

4-(4-{[2-(3-flophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 72B và hợp chất ví dụ 68F cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 1F lần lượt, trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,55 (br s, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,58 (m, 7H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,19 (m, 3H), 2,02 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,96 (s, 6H).

**Ví dụ 73**

4-(4-{[2-(4-flophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 73A**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-flophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl) piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế axit 4-flophenylboronic cho axit 4-metoxyphenylboronic trong ví dụ 68D.

**Ví dụ 73B**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-flophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl) piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 73A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 73C**

4-(4-{[2-(4-flophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 73B và hợp chất ví dụ 68F cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 1F lần lượt, trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,56 (br s, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,02 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 74**

N-({3-{[clo(diflo)metyl]sulfonyl}-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 74A**

3-(clodiflometylsulfonyl)-4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế lần lượt hợp chất ví dụ 66E và 1-metylpiperidin-4-amin cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và (tetrahydropyran-4-yl)metylamin, trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 74B**

N-({3-{[clo(diflo)metyl]sulfonyl}-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 74A cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 1F lần lượt, trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,07 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,05 (m, 3H), 6,96 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,60 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,97 (m, 6H), 2,71 (s, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 1,98 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 75**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)xyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 75A

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế lần lượt hợp chất ví dụ 149D và hợp chất ví dụ 150A cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và tert-butylpiperazin-1-carboxylat, trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 75B**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl) benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 75A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 75C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)xyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế lần lượt hợp chất ví dụ 75B và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 1F, trong ví dụ 1G.

$^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,07 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,05 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,72 (m, 1H), 2,97 (m, 6H), 2,69 (s, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 2,11 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,62 (m, 4H).

**Ví dụ 76**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 76A**

4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 159C và 1-metylpiperidin-4-amin cho lần lượt 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và (tetrahydropyran-4-yl)metylamin, trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 76B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 76A cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 1F lần lượt, trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,08 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,05 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,60 (m, 2H), 6,36 (t, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,67 (br s, 1H), 2,97 (m, 6H), 2,71 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,17 (m, 6H), 1,98 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 77**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(phenoxymetyl)benzamit

**Ví dụ 77A**

5-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)isobenzofuran-1(3H)-on

5-bromoisobenzofuran-1(3H)-on (400mg), hợp chất ví dụ 1B (646mg), và kali phosphat tribazơ (558mg) được bổ sung vào 1,2-dimetoxyetan (10mL). Dung dịch được loại khí trong điều kiện chân không và dội nitơ ba lần. Tris(dibenzylideneaxeton)dipalađi(0) (51,6mg) và 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl (67,2mg) được bổ sung và dung dịch được gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Dung dịch được làm mát, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel với 30% etyl axetat trong hexan.

**Ví dụ 77B**

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(hydroxymetyl)benzoic

Hợp chất ví dụ 77A (256mg) và liti hydroxit monohydrat (154mg) được bổ sung vào 1,4-dioxan (4mL) và nước (1mL). Dung dịch được gia nhiệt đến 65°C trong 16 giờ, làm lạnh, cô trong điều kiện chân không, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel với etyl axetat. Dung dịch sau đó được làm khan bằng natri sulfat khan để thu được sản phẩm thô để thu được độ tinh khiết đủ để sử dụng sau đó.

**Ví dụ 77C**

Metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(hydroxymetyl)benzoat

Trimetylsilyldiazometan (2M solution trong ete dietyl, 0,214mL) được bổ sung vào hợp chất ví dụ 77B (170mg) hòa tan trong etyl axetat (2mL) và metanol (2mL). Dung dịch được trộn trong 5 phút sau đó dung môi được loại trong điều kiện chân không để thu được sản phẩm thô để thu được độ tinh khiết đủ để sử dụng sau đó.

**Ví dụ 77D**

Metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(phenoxymetyl)benzoat

Triphenylphosphin (93mg) được bổ sung vào tetrahydrofuran (3mL) và làm lạnh đến 0°C. Dietylazodicarboxylat (dung dịch 40%, 0,161mL) được bổ sung vào, và dung dịch được khuấy ở 0°C trong 15 phút. Phenol (33,3mg) và hợp chất ví dụ 77C (145mg) được bổ sung, và dung dịch được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và phối hợp trong 16 giờ. Dung dịch được cô trên chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng 30% etyl axetat (hexan) tăng lên 50% etyl axetat (hexan).

**Ví dụ 77E**

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(phenoxymetyl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 77D cho hợp chất ví dụ 77A trong ví dụ 77B.

**Ví dụ 77F**

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 77E cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,52 (m, 2H), 7,88 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,48 (s, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,26-7,10 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,83-6,75 (m, 3 H), 5,22 (dải s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,41-3,10 (m, 10H), 2,39 (dải s, 4H), 1,89 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,32-1,18 (m, 2H).

**Ví dụ 78**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 78A**

N-(4-sulfamoylphenyl)acrylamit

4-aminobenzensulfonamit (1,00g) và pyridin (1,41mL) được bổ sung vào 1,4-dioxan (30mL). Acryloyl clorua (0,49mL) được nhỏ từng giọt vào và dung dịch được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. HCl 1M được bổ sung vào, và dung dịch chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết được làm khan bằng nước muối và natri sulfat khan và dung môi được loại đi để thu được sản phẩm thô để thu được độ tinh khiết đủ để sử dụng sau đó.

**Ví dụ 78B**

3-morpholino-N-(4-sulfamoylphenyl)propanamit

Hợp chất ví dụ 78A (359mg) và morpholin (1,38mL) được bổ sung vào axetonitril (10mL) và N,N-dimetylformamit (1mL) và được trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch được cô trên chân không, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng 5% metanol trong diclometan.

**Ví dụ 78C**

4-(3-morpholinopropylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ 78B (268mg) được bổ sung vào tetrahydrofuran (4mL). Boran (1M trong tetrahydrofuran, 4,28mL) được bổ sung vào từ từ, và dung dịch được kết hợp tại nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được được làm ngừng từ từ bằng metanol. Nhựa N,N-diisopropyletylamin (3,42mmol amin) được bổ sung vào và dung dịch được phối hợp tại nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Dung dịch được lọc, cô trên chân không, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng 10% metanol trong etyl axetat.

**Ví dụ 78D**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 78C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 10,98 (dải s, 1H), 7,51-7,44 (m, 9H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,13 (tt, 1H), 6,94 (dd, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,66 (t, 1H), 6,54 (d, 2H), 6,32 (d, 1H), 3,57 (t, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,16 – 3,04 (m, 6H), 2,35 (m, 10H), 1,60 (m, 2H).

**Ví dụ 79**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(pyridin-3-yloxy)benzamit

**Ví dụ 79A**

Metyl 4-bromo-2-flobenzoat

Axit 4-bromo-2-flobenzoic (5,00g) được bổ sung vào etyl axetat (35mL) và metanol (35mL). Trimetylsilyldiazometan (dung dịch 2M trong ete dietyl, 12,56mL) được bổ sung vào từ từ và dung dịch được phối hợp tại nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung môi được loại trong điều kiện chân không, và nguyên liệu thô được hòa tan trong etyl axetat. Dung dịch được chiết bằng natri hydroxit 0,5M và làm khan bằng nước muối sau đó natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được loại trong điều kiện chân không để thu được sản phẩm thô để thu được độ tinh khiết đủ để sử dụng sau đó.

**Ví dụ 79B**

Metyl 4-bromo-2-(pyridin-3-yloxy)benzoat

Hợp chất ví dụ 79A (500mg), pyridin-3-ol (204mg), và kali cacbonat (385mg) được bổ sung vào N,N-dimetylaxetamit (18mL) và hỗn hợp được gia nhiệt đến 145°C trong 2 giờ và sau đó ở 130°C trong 16 giờ. Dung dịch được làm mát, bổ sung vào nước (100mL), chiết bằng 70% etyl axetat trong hexan, và làm khan bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung dịch được cô trong điều kiện chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng 50-70% etyl axetat trong hexan.

**Ví dụ 79C**

Metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-3-yloxy)benzoat

Hợp chất ví dụ 79B (367mg), hợp chất ví dụ 1B (410mg), và kali phosphat tribazơ (379mg) được bổ sung vào 1,2-dimetoxyetan (6mL). Dung dịch được loại khí trong điều kiện chân không và dội nitơ ba lần. Tris(dibenzylideneaxeton)dipalađi(0) (32,7mg) và 2-(di-tert-butylphosphino) biphenyl (42,6mg) được bổ sung và dung dịch được gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Dung dịch được làm mát, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng 50-70% etyl axetat trong hexan.

**Ví dụ 79D**

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-3-yloxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 79C cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 79E**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(pyridin-3-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 79D cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,72 (dải s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,15 (t, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,52-7,44 (m, 6H), 7,37 (m, 2H), 7,26-7,10 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,38 – 3,24 (m, 4H), 3,19 (dải s, 4H), 2,37 (dải s, 4H), 1,92 (m, 1H), 1,65 (d, 2H), 1,28 (m, 2H).

**Ví dụ 80**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(pyridin-3-yloxy)-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 79D cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 2A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,34 (s, 1H), 8,27 (dd, 2H), 7,51-7,44 (m, 8H), 7,41-7,29 (m, 3H), 7,27-7,19 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,72 (t, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,44 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,29 – 3,22 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,96 (t, 2H), 2,34 (m, 4H), 1,77 (m, 1H), 1,66 (d, 2H), 1,21 (m, 2H).

**Ví dụ 81**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-{[4-({(1R)-3-(dimetylamino)-1-[(phenylthio)metyl]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 81A**

(R)-tert-butyl 3-(((9H-floren-9-yl)metoxy)carbonylamino)-4-hydroxybutanoat

Fmoc-D-Asp(OtBu)-OH (9,0g) và *N,N*-diisopropyletylamin (4,6mL) được bổ sung vào tetrahydrofuran (100mL) và làm lạnh đến –40°C. Isobutyl cloroformat (3,1mL) được bổ sung vào, và dung dịch được làm ấm dần đến 0°C over 30 phút. Dung dịch được làm mát đến –20 °C, và nó được bổ sung cẩn thận natri bo hydrua (1,64g, 43,6mmol) và metanol (10mL). Dung dịch được làm ấm dần đến nhiệt độ trong phòng trong hai giờ, pha loãng với etyl axetat (200mL), rửa bằng nước (100mL) và nước muối (50mL), làm khan bằng magie sulfat khan, lọc, và cô để thu được sản phẩm thô để thu được độ tinh khiết đủ để sử dụng sau đó.

**Ví dụ 81B**

(R)-tert-butyl 3-(((9H-floren-9-yl)metoxy)carbonylamino)-4-(phenylthio)butanoat

Tri-n-butylphosphin (90µL) và 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin (91mg) được bổ sung vào tetrahydrofuran (4mL), xử lý bằng Ví dụ 81A (90mg) và thiophenol (21mg), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung dịch được cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel với 50% etyl axetat trong hexan.

**Ví dụ 81C**

(R)-tert-butyl 3-(2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)-4-(phenylthio)butanoat

Hợp chất ví dụ 81B (600mg), 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (298mg), và *N,N*-diisopropyletylamin (3mL) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (3mL) và khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (100mL), rửa bằng nước (45mL) và nước muối (10mL), làm khan bằng magie sulfat khan, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel với 30% etyl axetat trong diclometan.

**Ví dụ 81D**

Axit (R)-3-(2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)-4-(phenylthio)butanoic

Hợp chất ví dụ 81C (468mg) và 4 M HCl trong 1,4-dioxan (10mL) được khuấy ở 50°C trong 5 giờ. Dung dịch được cô để thu lấy sản phẩm thô có độ tinh khiết đủ để sử dụng sau đó.

**Ví dụ 81E**

(R)-N,N-dimetyl-3-(2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)-4-(phenylthio)butanamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 81D cho hợp chất ví dụ 1E và dimetylamin (2M trong tetrahydrofuran) cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 81F**

(R)-4-(4-(dimetylamino)-1-(phenylthio)butan-2-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Bổ sung vào hợp chất ví dụ 81E (4,06g), boran (1M trong tetrahydrofuran, 20,0mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được được làm ngừng từ từ bằng metanol (5,0mL) và dung dịch HCl đặc (2,0mL) được bổ sung vào. Dung dịch được khuấy ở 80°C trong 3 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, bazơ hóa cẩn trọng bằng natri cacbonat 4M, pha loãng với etyl axetat (150mL), rửa bằng nước (50mL) và nước muối (10mL), làm khan bằng magie sulfat khan, và lọc. Dung dịch được cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel với 20% metanol trong diclometan.

**Ví dụ 81G**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-{[4-({(1R)-3-(dimetylamino)-1-[(phenylthio)metyl]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 81F cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,33 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,61 (dd, 2H), 7,50-7,43 (m, 4H), 7,37-7,14 (m, 11H), 6,90 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,71 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,33 – 3,30 (m, 2H), 3,08 (t, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,53 (s, 6H), 2,35 (t, 4H), 2,04 (m, 2H).

**Ví dụ 82**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(pyridin-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 82A**

Metyl 4-bromo-2-(pyridin-4-yloxy)benzoat

Hợp chất ví dụ 79A (800mg), pyridin-4-ol (359mg), và kali cacbonat (617mg) được bổ sung vào N,N-dimetylaxetamit (20mL) và hỗn hợp được gia nhiệt đến 125°C trong 16 giờ. Dung dịch được cô trong điều kiện chân không ở 48°C và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel với 20% metanol trong diclometan.

**Ví dụ 82B**

Metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-4-yloxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 82A cho hợp chất ví dụ 79B trong ví dụ 79C.

**Ví dụ 82C**

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-4-yloxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 82B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 82D**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(pyridin-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 82C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,40 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,47 (s, 3H), 7,42-7,35 (m,

5H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,91 (d, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,34 – 3,25 (m, 4H), 3,19 (dải, s, 4H), 2,39 (dải s, 4H), 1,92 (m, 1H), 1,65 (d, 2H), 1,27 (m, 2H).

**Ví dụ 83**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(pyridin-3-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 79D cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,73 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,12 (t, 2H), 7,73 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,51-7,44 (m, 4H), 7,37 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,65 (t, 4H), 3,47 (q, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,17 (br s, 4H), 2,57 (br s, 4H), 2,36 (br s, 4H), 1,84 (m, 2H).

**Ví dụ 84**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(pyridin-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 82C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,55 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,54-7,43 (m, 5H), 7,42 – 7,32 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,90 (d, 2H), 3,60 (t, 4H), 3,43 (q, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,18 (br s, 4H), 2,38 (m, 10H), 1,80 (t, 2H).

**Ví dụ 85**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 85A**

4-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etanamin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 85B**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 85A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,61 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51-7,44 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,26-7,15 (m, 3H), 6,95 (t, 2H), 6,75 (dd, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 3,45 (q, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,10 (t, 4H), 2,79 (dải s, 4H), 2,68 (t, 2H), 2,60 (dải s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (t, 4H).

**Ví dụ 86**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 86A**

4-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3-(4-metylpiperazin-1-yl)propan-1-amin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 86B**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 86A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,57 (t, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,50-7,44 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,27-7,15 (m, 3H), 6,98 (d, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,73 (dd, 2H), 6,70 (dd, 2H), 6,33 (d, 1H), 3,43 (q, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,09 (t, 4H), 2,82 (dải s, 4H), 2,56 (dải s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (t, 4H), 1,79 (t, 2H).

**Ví dụ 87**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[[3-(dimetylamino)propyl](metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 87A**

4-((3-(dimetylamino)propyl)(metyl)amino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế $N^1$,$N^1$,$N^3$-trimetylpropan-1,3-diamin cho 3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-amin trong ví dụ 68F.

**Ví dụ 87B**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[[3-(dimetylamino)propyl](metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 87A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,01 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,51-7,44 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,26-7,13 (m, 3H), 6,93 (t, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,74 (dd, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 3,46 (q, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,,08 (t, 4H), 2,83 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,60 (s, 6H), 2,36 (t, 4H), 1,86 (m, 2H).

**Ví dụ 88**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[(1-metylpiperidin-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 88A**

4-((1-metylpiperidin-4-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (1-metylpiperidin-4-yl)metanamin cho 3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-amin trong ví dụ 68F.

**Ví dụ 88B**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[(1-metylpiperidin-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 88A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,44 (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51-7,45 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,25-7,14 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,71 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,34 (m, 4H), 3,07 (t, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (t, 4H), 1,90 – 1,82 (m, 3H), 1,47 – 1,31 (m, 2H).

**Ví dụ 89**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,38 (t, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,73(m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,52-7,44 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 3,36 (q, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,24 – 3,12 (m, 2H), 3,09 (t, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,36 (t, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).

**Ví dụ 90**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(3-xyano-4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 90A**

3-xyano-4-flobenzensulfonamit

Cô amoni hydroxit (dung dịch 28% trong nước, 3,17mL) được làm lạnh đến 0°C và 3-xyano-4-flobenzen-1-sulfonyl clorua (1,00g) được bổ sung vào. Dung dịch được phối hợp tại 0°C trong 4 phút. HCl 4M (10mL) được bổ sung từ từ vào và dung dịch được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết được làm khan trên nước muối và natri sulfat khan và dung môi được loại trong điều kiện chân không.

**Ví dụ 90B**

3-xyano-4-(3-(dimetylamino)propylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 90A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit và $N^1$,$N^1$-dimetylpropan-1,3-diamin cho 3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-amin trong ví dụ 68F.

**Ví dụ 90C**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(3-xyano-4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 90B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 7,67 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51-7,44 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 6,98 (t, 2H), 6,77 (dd, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,33 (d, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,27 (q, 2H), 3,09 (t, 4H), 2,82 (t, 2H), 2,54 (s, 6H), 2,35 (t, 4H), 1,82 (m, 2H).

**Ví dụ 91**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 68F cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,49 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,50-7,43 (m, 5H), 7,35 (m, 2H), 7,26-7,14 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,72 (d, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,47 (q, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,07 (dải s, 8H), 2,35 (dải s, 4H), 1,95 – 1,83 (m, 6H).

**Ví dụ 92**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-{[4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-(triflometyl)phenyl]sulfonyl}-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 92A**

4-flo-3-(triflometyl)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-flo-3-(triflometyl)benzen-1-sulfonyl clorua cho 3-xyano-4-flobenzen-1-sulfonyl clorua trong ví dụ 90A.

**Ví dụ 92B**

4-(3-(dimetylamino)propylamino)-3-(triflometyl)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 92A cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và $N^1$,$N^1$-dimetylpropan-1,3-diamin cho tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F

**Ví dụ 92C**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-{[4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-(triflometyl)phenyl]sulfonyl}-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 92B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 7,77 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51-7,45 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,29-7,21 (m, 3H), 6,99 (t, 1H), 6,82 – 6,68 (m, 5H), 6,32 (d, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,28 (q, 2H), 3,09 (t, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,35 (t, 4H), 1,79 (m, 2H).

**Ví dụ 93**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-{[4-({3-[isopropyl(metyl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 93A**

Tert-butyl metyl(3-(2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)propyl)carbamat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế tert-butyl 3-aminopropyl(metyl)carbamat cho 3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-amin trong ví dụ 68F.

**Ví dụ 93B**

Tert-butyl 3-(4-(N-(4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoyl) sulfamoyl)-2-nitrophenylamino)propyl(metyl)carbamat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 93A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 93C**

4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(4-(3-(metylamino)propylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ 93B (112mg) và trietylsilan (0,082mL) được bổ sung vào diclometan (2mL). Axit trifloaxetic (0,198mL) được bổ sung vào, dung dịch khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và dung môi được loại trong điều kiện chân không.

**Ví dụ 93D**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-{[4-({3-[isopropyl(metyl)amino]propyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ 93C (128mg), axeton (0,014mL), và nhựa natri xyano bo hydrua (2,15mmol/g, 66mg) được bổ sung vào tetrahydrofuran (0,9mL) và axit axetic (0,3mL), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Axeton (0,014mL), và nhựa natri xyano bo hydrua (66mg) được bổ sung, và dung dịch được khuấy trong 24 giờ. Dung dịch được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel với axit axetic 1% và metanol 10% trong diclometan. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,93 (dải s, 3H), 8,53 (dải s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,51-7,45 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,25-7,16 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,74 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,32

(d, 1H), 3,47 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,09 (t, 4H), 3,01 (dải s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,35 (t, 4H), 1,94 (m, 1H), 1,18 – 1,14 (m, 6H).

**Ví dụ 94**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[3-(dimetylamino)propoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 94A**

4-(3-(dimetylamino)propoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Triphenylphosphin (1,398g) được bổ sung vào tetrahydrofuran (20mL) và làm lạnh đến 0°C. Dietylazodicarboxylat (dung dịch 40%, 2,428mL) được bổ sung vào, và dung dịch được khuấy ở 0°C trong 15 phút. 4-Hydroxy-3-nitrobenzensulfonamit (1,163g) và 3-(dimetylamin)propan-1-ol (0,567mL) được bổ sung, và dung dịch được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Dung môi được loại trong điều kiện chân không và nguyên liệu được kết tinh lại bằng 20% metanol (diclometan). Chất rắn kết tinh lại được rửa bằng diclometan, hòa tan trong metanol/diclometan, xử lý bằng trietylamin (0,13mL, 0,924mmol), và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng 10-20% metanol trong diclometan.

**Ví dụ 94B**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[3-(dimetylamino)propoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 94A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,06 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,52-7,45 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,18 (td, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,32 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,08 (t, 4H), 2,75 (s, 6H), 2,36 (t, 4H), 2,11 (m, 2H).

**Ví dụ 95**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 85A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,10 (s, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 4H), 7,08 – 7,02 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,36 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,42 (q, 2H), 2,99 (t, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,70 – 2,48 (m, 10H), 2,39 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 96**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 86A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,09 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,35 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,40 (q, 2H), 2,98 (t, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,67 (dải s, 4H), 2,55 – 2,40 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 97**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 68F cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,06 (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 4H), 7,06 – 7,01 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,35 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,44 (q, 2H), 2,97 (dải s, 10H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,90 – 1,80 (m, 6H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 98**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,08 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 4H), 7,06-7,00 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,35 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 6H), 2,71 (s, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 99**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 86A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,16 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,23 (m, 2H), 3,41 (q, 2H), 2,98 (t, 4H), 2,71 (dải s, 6H), 2,52 – 2,42 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 100**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[3-(dimetylamino)propoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 94A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,03 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,33 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,96 (t, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,22 – 2,02 (m, 8H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 101**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 85A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,18 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,73 (dd, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,23 (m, 2H), 3,43 (q, 2H), 2,99 (t, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,65 (m, 6H), 2,56 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 102**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 68F cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,14 (s, 1H), 8,54 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,23 (t, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,44 (q, 2H), 3,10-2,91 (m, 10H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,92 – 1,79 (m, 6H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 103**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,14 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,22 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,08-2,93 (m, 6H), 2,71 (s, 2H), 2,70 – 2,56 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 104**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(1-metylpiperidin-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 88A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 10,99 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,30 – 7,26 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,30 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 2H), 2,93 (t, 4H), 2,83 (m, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,68 – 2,50 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,24 – 2,10 (m, 6H), 1,95 (dải s, 2H), 1,68 (d, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,32 – 1,17 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 105**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[(1-metylpiperidin-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 88A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,11 (s, 1H), 8,44 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 3H), 6,98 – 6,90 (m, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,23 (t, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,95 (t, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,62 – 2,49 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,86 – 1,78 (m, 3H), 1,42 – 1,31 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 106**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[3-(dimetylamino)propoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 94A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,10 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 7,10 – 7,01 (m, 3H), 6,91 (t, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,23 (t, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,95 (t, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,17 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 107**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(4-metylpiperazin-1-yl)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

**Ví dụ 107A**

4-(4-metylpiperazin-1-yl)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 1-metylpiperazin cho 3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-amin trong ví dụ 68F.

**Ví dụ 107B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(4-metylpiperazin-1-yl)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 107A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,21 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,07 – 7,02 (m, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,25 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 3,01 (t, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,66 (dải s, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 108**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 108A**

3-nitro-4-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-ylamino)benzensulfonamit

4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (1,300g), 1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-amin clohydric (1,201g), và trietylamin (2,30mL) được bổ sung vào 1,4-dioxan (50mL) và nước (5mL) và được gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Dung dịch được cô trên chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng etyl axetat increasing to 5% metanol trong etyl axetat.

**Ví dụ 108B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 108A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,24 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,24 (t, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,23(q, 2H), 3,06 (dải s, 4H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,78 – 2,71 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,25 – 2,11 (m, 6H), 1,98 – 1,85 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 109**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(dimetylamino)-1-metylpiperidin-4-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 109A**

4-((4-(dimetylamino)-1-metylpiperidin-4-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-(aminometyl)-N,N,1-trimetylpiperidin-4-amin cho(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-amin clohydric trong ví dụ 108A.

**Ví dụ 109B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(dimetylamino)-1-metylpiperidin-4-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 109A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,06 (s, 1H), 8,56 (dải s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 4H), 7,08 – 7,02 (m, 4H), 6,77 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,34 (t, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,50 (d, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,96 (t, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,16 (m, 6H), 1,98 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,65 – 1,54 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 110**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 110A**

Meyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-yloxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34A cho hợp chất ví dụ 18E và 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-ol cho phenol trong ví dụ 18F.

**Ví dụ 110B**

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-yloxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 110A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 110C**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 110B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ ppm 11,40 (s, 1 H), 8,65 (t, 1 H), 8,55 (d, 1 H), 7,83 (dd, 1 H), 7,46 (m, 6 H), 7,36 (m, 2 H), 7,23 (m, 2 H), 6,77 (d, 1 H), 6,70 (dd, 1 H), 6,42 (m, 2 H), 6,27 (d, 1 H), 4,20 (s, 4 H), 3,85 (dd, 2 H), 3,37 (m, 4 H), 3,25 (m, 2 H), 3,13 (m, 4 H), 2,35 (m, 4 H), 1,90 (m, 1 H), 1,62 (dd, 2 H), 1,27 (m, 2 H).

**Ví dụ 111**

5-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-1,1'-biphenyl-2-carboxamit

**Ví dụ 111A**

Metyl 5-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)biphenyl-2-carboxylat

Hợp chất ví dụ 34A (100mg, 0,2mmol) trong tetrahydrofuran (1,5mL) được xử lý bằng axit phenylboronic (36,6mg, 0,3mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipalađi(0) (9,2mg, 0,01mmol), tri-tert-butylphosphoni tetrafloborat (5,8mg, 0,02mmol) và xesi florua (91mg, 0,6mmol), dội nitơ và khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khan ($MgSO_4$), lọc và cô. Dịch cô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng gradien 0 đến 3% metanol trong $CH_2Cl_2$ để thu được sản phẩm.

**Ví dụ 111B**

5-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)biphenyl-2-carboxylic acid

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 111A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 111C**

5-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-1,1'-biphenyl-2-carboxamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 111B cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ ppm 12,09 (s, 1H), 8,72 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,35 (dd, 5H), 7,16 (m, 1H), 7,04 (m, 4H), 6,91 (dd, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,88 (m, 3H), 3,42 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,31 (m, 2H).

**Ví dụ 112**

5-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-1,1'-biphenyl-2-carboxamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 111B cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 154A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ ppm 12,09 (s, 1H), 8,74 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,40 (m, 8H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 4H), 6,91 (dd, 1H), 6,77 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 3,03 (m, 2H), 2,80 (m, 6H), 1,98 (m, 2H).

**Ví dụ 113**

4-[4-({4'-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 113A**

Metyl 2-phenoxy-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế piperazin cho hợp chất ví dụ 1B trong ví dụ 1D.

**Ví dụ 113B**

Metyl 4-(4-(2-bromo-5-hydroxybenzyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-bromo-5-hydroxybenzaldehyt cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 113A cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 113C**

Metyl 4-(4-(2-bromo-5-(2-(dimetylamino)etoxy)benzyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 113B (170mg), muối 2-clo-N,N-dimetyletanamin clohydric ( 80mg) và xesi cacbonat (278mg) được tạo huyền phù trong N,N-dimetylformamit khan (3mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, và làm khan trên $Na_2SO_4$ khan. Dung môi được loại trong điều kiện chân không để thu được phần cặn dầu được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

**Ví dụ 113D**

Metyl 4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 113C cho hợp chất ví dụ 68C và axit 4-clophenylboronic cho axit 4-metoxyphenylboronic trong ví dụ 68D.

**Ví dụ 113E**

Axit 4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 113D cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 113F**

4-[4-({4'-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 113E cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,69 (br s, 1H), 9,87 (br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34-7,23 (m, 6H), 7,14 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,78 (m, 3H), 6,44 (d, 1H), 4,37 (t, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,60-3,41 (m, 10H), 3,34 (t, 4H), 3,28(m, 2H), 2,89 (s, 6H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

**Ví dụ 114**

4-(4-{[4'-clo-4-(3-piperidin-1-ylpropoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 114A**

Metyl 4-(4-(2-bromo-5-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)benzyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế muối 1-(3-clopropyl)piperidin clohydric cho muối 2-clo-N,N-dimetyletanamin clohydric trong ví dụ 113C.

**Ví dụ 114B**

Metyl 4-(4-((4'-clo-4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 114A cho hợp chất ví dụ 68C và axit 4-clophenylboronic cho axit 4-metoxyphenylboronic trong ví dụ 68D.

**Ví dụ 114C**

Axit 4-(4-((4'-clo-4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 114B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 114D**

4-(4-{[4'-clo-4-(3-piperidin-1-ylpropoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 114C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,69 (br s, 1H), 9,18 (br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,33-7,21 (m, 6H), 7,15 (d, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,78 (m, 3H), 6,44 (d, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,60-3,38 (m, 10H), 3,34 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,64 (m, 6H), 1,29 (m, 2H).

**Ví dụ 115**

4-(4-{[4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 115A**

Metyl 4-(4-(2-bromo-5-(2-morpholinoetoxy)benzyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế muối 4-(2-cloetyl)morpholin clohydric cho muối 2-clo-N,N-dimetyletanamin clohydric trong ví dụ 113C.

**Ví dụ 115B**

Metyl 4-(4-((4'-clo-4-(2-morpholinoetoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 115A cho hợp chất ví dụ 68C và axit 4-clophenylboronic cho axit 4-metoxyphenylboronic trong ví dụ 68D.

**Ví dụ 115C**

Axit 4-(4-((4'-clo-4-(2-morpholinoetoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 115B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 115D**

4-(4-{[4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 115C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,66 (br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,31 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,98 (m ,1H), 6,78 (m, 3H), 6,44 (d, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,87 (m, 6H), 3,60-3,38 (m, 12H), 3,36-3,25 (m, 8H), 1,91 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

**Ví dụ 116**

4-[4-({4'-clo-4-[3-(dimetylamino)propoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 116A**

Metyl 4-(4-(2-bromo-5-(3-(dimetylamino)propoxy)benzyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế muối 3-clo-N,N-dimetylpropan-1-amin clohydric cho 2-clo-N,N-dimetyletanamin clohydric trong ví dụ 113C.

**Ví dụ 116B**

Metyl 4-(4-((4'-clo-4-(3-(dimetylamino)propoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 116A cho hợp chất ví dụ 68C và axit 4-clophenylboronic cho axit 4-metoxyphenylboronic trong ví dụ 68D.

**Ví dụ 116C**

Axit 4-(4-((4'-clo-4-(3-(dimetylamino)propoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 116B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 116D**

4-[4-({4'-clo-4-[3-(dimetylamino)propoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 116C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,64 (br s, 1H), 9,52 (br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,23 (m, 4H), 7,14 (d, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,78 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,50-3,36 (m, 8H), 3,28 (m, 8H), 2,83 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

**Ví dụ 117**

4-(4-{[4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-phenoxy-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 115C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 163A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,11 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,36-7,26 (m, 7H), 7,10 (m, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,50-3,30 (m, 10H), 3,28 (m, 8H), 3,20 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

**Ví dụ 118**

4-(4-{[4'-clo-4-(3-piperidin-1-ylpropoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-phenoxy-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 114C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 163A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,65 (br s, 1H), 9,06 (br s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,36-7,20 (m, 7H), 7,06 (m, 3H), 6,83 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,40-3,05 (m, 16H), 2,90 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,84 (m, 3H), 1,60 (m, 6H), 1,41 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

**Ví dụ 119**

4-[4-({4'-clo-4-[3-(dimetylamino)propoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-phenoxy-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 116C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 163A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,11 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,36-7,26 (m, 7H), 7,06 (m, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,50-3,24 (m, 14H), 3,10 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

**Ví dụ 120**

4-[4-({4'-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-phenoxy-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 113E cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 163A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,75 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,38-7,25 (m, 7H), 7,11 (d, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,37 (t, 2H), 3,85 (m, 6H), 3,55 (m, 2H), 3,29 (m, 8H), 3,10 (m, 2H), 2,89 (s, 6H), 1,86 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

**Ví dụ 121**

4-[4-({4'-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 113E cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 68F cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,70 (br s, 1H), 9,95 (br s, 1H), 9,73 (br s, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,70 (m, 6H), 3,54 (m, 8H), 3,21 (m, 4H), 3,19 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 1,97 (m, 4H), 1,85 (m, 2H).

**Ví dụ 122**

4-[4-({4'-clo-3-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 122A**

Metyl 4-(4-(2-bromo-6-hydroxybenzyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-bromo-6-hydroxybenzaldehyt cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ113A cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 122B**

Metyl 4-(4-((4'-clo-3-hydroxybiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 122A cho hợp chất ví dụ 68C và axit 4-clophenylboronic cho axit 4-metoxyphenylboronic trong ví dụ 68D.

**Ví dụ 122C**

Metyl 4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ 122B (100mg) và muối 2-clo-N,N-dimetyletanamin clohydric (30mg) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp diclometan (1,5mL) và dung dịch nước natri hydroxit 50% (0,5mL), sau đó bổ sung tetrabutylamoni iodua (15mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha

loãng bằng etyl axetat, và rửa bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khan trên $Na_2SO_4$ và cô. Sắc ký cột nhanh được thực hiện với 0-5% metanol/diclometan để thu được sản phẩm.

**Ví dụ 122D**

Axit 4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 122C cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 122E**

4-[4-({4'-clo-3-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 122D cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 10,20 (br s, 1H), 9,46 (br s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,75(dd, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,38 (m, 3H), 7,23 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,35-3,15 (m, 12H), 2,90 (s, 6H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

**Ví dụ 123**

4-[4-({4'-clo-3-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 122C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 68F cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 10,01 (br s, 1H), 9,63 (br s, 1H), 9,32 (br s, 1H), 8,69(t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,43 (m, 4H), 3,56-3,51 (m, 8H), 3,20 (m, 4H), 3,10 (m, 6H), 2,91 (s, 6H), 1,98 (m, 4H), 1,85 (m, 2H).

**Ví dụ 124**

4-[4-({4'-clo-3-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-phenoxy-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 122C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 163A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,71 (br s, 1H), 9,89 (br s, 1H), 9,14 (br s, 1H), 8,11(d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,28 (m, 8H), 3,06 (m, 2H), 2,91 (s, 6H), 1,84 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

**Ví dụ 125**

4-[4-({4'-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 125A**

4'-clo-4-hydroxybiphenyl-2-carbaldehyt

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-bromo-5-hydroxybenzaldehyt cho hợp chất ví dụ 68C và axit 4-clophenylboronic cho axit 4-metoxyphenylboronic trong ví dụ 68D.

**Ví dụ 125B**

4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-carbaldehyt

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 125A cho hợp chất ví dụ 122B trong ví dụ 122C.

**Ví dụ 125C**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 125B cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 68B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 125D**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 125C cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 125E**

4-[4-({4'-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 125D cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,46 (br s, 1H), 11,25 (s, 1H), 9,80 (br s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,48(d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,28 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,36 (m, 2H), 6,26 (m, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,85 (m, 6H), 3,54 (m, 4H), 3,31 (m, 6H), 3,06 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 1,88 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

**Ví dụ 126**

4-[4-({4'-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 126A**

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 125B cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 150A cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 126B**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 126A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 126C**

4-[4-({4'-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 126B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,35 (br s, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,85 (br s, 1H), 8,61 (t, 1H) 8,57(d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,09 (m, 3H), 6,84 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,85 (m, 6H), 3,54 (m, 4H), 3,31 (m, 6H), 3,06 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 1,88 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

**Ví dụ 127**

4-(4-{[4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 127A**

4'-clo-4-(2-morpholinoetoxy)biphenyl-2-carbaldehyt

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 125A cho hợp chất ví dụ 122B trong và muối 4-(2-cloetyl)morpholin clohydric cho muối 2-clo-N,N-dimetyletanamin clohydric trong ví dụ 122C.

**Ví dụ 127B**

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4'-clo-4-(2-morpholinoetoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 127A cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 150A cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 127C**

Muối 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4'-clo-4-(2-morpholinoetoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 127Bcho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 127D**

4-(4-{[4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 127C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,35 (br s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (m, 4H), 7,09 (m, 3H), 6,84 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,85 (m, 6H), 3,54 (m, 10H), 3,31 (m, 8H), 3,06 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

**Ví dụ 128**

4-[4-({4'-clo-3-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 128A**

4'-clo-3-hydroxybiphenyl-2-carbaldehyt

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-bromo-6-hydroxybenzaldehyt cho hợp chất ví dụ 68C và axit 4-clophenylboronic cho axit 4-metoxyphenylboronic trong ví dụ 68D.

**Ví dụ 128B**

4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-carbaldehyt

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 128A cho hợp chất ví dụ 122B trong ví dụ 122C.

**Ví dụ 128C**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 128B cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 68B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 128D**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 128C cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 128E**

4-[4-({4'-clo-3-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 128D cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,15 (s, 1H), 8,47 (t, 1H) 8,45 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,25 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,54 (m, 10H), 3,40 (m, 6H), 3,30 (s, 6H), 3,02 (m, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,28 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

**Ví dụ 129**

4-[4-({4'-clo-3-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 129A**

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 128B cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 150A cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 129B**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 129A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 129C**

4-[4-({4'-clo-3-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 129B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,38 (br s, 1H), 11,19 (s, 1H), 10,00(br s, 1H), 8,61 (t, 1H) 8,58 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,39 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,85 (m, 8H), 3,58 (m, 2H), 3,27 (m, 6H), 3,06 (m, 2H), 2,89 (s, 6H), 1,89 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

**Ví dụ 130**

4-(4-{[4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 130A**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-4-(2-morpholinoetoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 127A cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 68B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 130B**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-4-(2-morpholinoetoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 130A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 130C**

4-(4-{[4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 130B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,47(br s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,59 (t, 1H) 8,47 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,27 (m, 6H), 7,13 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,85 (m, 6H), 3,54 (m, 10H), 3,26 (m, 10H), 1,88 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

**Ví dụ 131**

4-(4-{[4'-clo-3-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 131A**

4'-clo-3-(2-morpholinoetoxy)biphenyl-2-carbaldehyt

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 128A cho hợp chất ví dụ 122B và muối 4-(2-cloetyl)morpholin clohydric cho muối 2-clo-N,N-diemthyletanamin clohydric trong ví dụ 122C.

**Ví dụ 131B**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-3-(2-morpholinoetoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 131A cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 68B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 131C**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-3-(2-morpholinoetoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 131B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 131D**

4-(4-{[4'-clo-3-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 131C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,49 (br s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,24 (m, 1H), 4,43(t, 2H), 3,85 (m, 10H), 3,61 (m, 6H), 3,27 (m, 8H), 3,02 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

**Ví dụ 132**

4-(4-{[4'-clo-3-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 132A**

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4'-clo-3-(2-morpholinoetoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 131A cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 150A cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 132B**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4'-clo-3-(2-morpholinoetoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 132A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 132C**

4-(4-{[4'-clo-3-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 132B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,34 (br s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,39 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,85 (m, 6H), 3,48 (m, 8H), 3,27 (m, 10H), 3,06 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,27(m, 2H).

**Ví dụ 133**

4-[4-({4'-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 113D cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,34 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,14 (m, 3H), 7,09 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,84 (m, 3H), 6,30 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,07 (m, 6H), 2,95 (m, 4H), 2,56 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 2,03 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

**Ví dụ 134**

4-[4-({4'-clo-3-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 129B cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 68F cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,34 (br s, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,65 (br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,41 (m, 6H), 7,15 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,50 (m, 12H), 3,17 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,88 (s, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,85 (m, 2H).

**Ví dụ 135**

4-[4-({4'-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 126B cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 68F cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,29 (br s, 1H), 11,16 (s, 1H), 9,56 (br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,32 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,84 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,50 (m, 12H), 3,17 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,86 (s, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,85 (m, 2H).

**Ví dụ 136**

4-(4-{[4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 127C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 68F cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,29 (br s, 1H), 11,16 (s, 1H), 9,54 (br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,31(d, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 6,84 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,36 (t, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,50 (m, 8H), 3,17 (m, 10H), 2,98 (m, 4H), 1,95 (m, 6H), 1,85 (m, 2H).

**Ví dụ 137**

4-[4-({4'-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-N-[(3-nitro-4-{[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 113E cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 108A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,71 (br s, 1H), 9,81 (br s, 1H), 8,46(d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,30 (m, 4H), 7,21(m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,77 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 4,36 (t, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,23 (m, 6H), 2,95 (m, 4H), 2,89 (s, 6H), 2,60 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

**Ví dụ 138**

4-(4-{[4'-clo-4-(2-pyrolidin-1-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 138A**

metyl 4-(4-((4'-clo-4-hydroxybiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 113B cho hợp chất ví dụ 68C và axit 4-clophenylboronic cho axit 4-metoxyphenylboronic trong ví dụ 68D.

**Ví dụ 138B**

metyl 4-(4-((4'-clo-4-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 138A cho hợp chất ví dụ 113B và muối 1-(2-cloetyl)pyrolidin HCl cho muối 2-clo-N,N-dimetyletanamin clohydric trong ví dụ 113C.

**Ví dụ 138C**

Axit 4-(4-((4'-clo-4-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 138B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 138D**

4-(4-{[4'-clo-4-(2-pyrolidin-1-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 138C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,64 (br s, 1H), 9,98 (br s, 1H), 8,62(d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,75(dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,26 (m, 6H), 7,14 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,36 (t, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,62 (m, 8H), 3,28 (m, 8H), 3,10 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,90(m, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

**Ví dụ 139**

4-[4-({4'-clo-4-[2-(diisopropylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 139A**

Metyl 4-(4-((4'-clo-4-(2-(diisopropylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 138A cho hợp chất ví dụ 113B và muối 2-diisopropylaminoetyl clorua clohydric cho muối 2-clo-N,N-dimetyletanamin clohydric trong ví dụ 113C.

**Ví dụ 139B**

Axit 4-(4-((4'-clo-4-(2-(diisopropylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 139A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 139C**

4-[4-({4'-clo-4-[2-(diisopropylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 139B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,65 (br s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,31 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,79 (m, 3H), 6,44 (m, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,62 (m, 10H), 3,28 (m, 6H), 1,91(m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,32(m, 14H).

**Ví dụ 140**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(2,3-dihydro-1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Huyền phù chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 40D (22,57mg) và natri xyano bo hydrua (25mg) trong axit axetic (5mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sản phẩm được phân chia giữa diclometan và nước. Lớp hữu cơ được tách, làm khan trên

$Na_2SO_4$, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng RP HPLC (C8, 30-100 axetonitril/nước/axit trifloaxetic 0,1%). $^1H$ NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,56 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,46-7,60 (m, 5H), 7,29-7,42 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,32 (bs, 2H), 3,85 (dd, 4H), 3,59 (t, 4H), 3,35 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,02 (t, 4H), 1,80-1,99 (m, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,15-1,36 (m, 2H).

**Ví dụ 141**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 141A**

(Z)-metyl 2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohept-1-encarboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế metyl 2-oxoxycloheptanecarboxylat cho 5,5-dimetyl-2-metoxycarbonylxyclohexanon trong ví dụ 18A.

**Ví dụ 141B**

(Z)-metyl 2-(4-clophenyl)xyclohept-1-encarboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 141A cho hợp chất ví dụ 18A trong ví dụ 18B.

**Ví dụ 141C**

(Z)-(2-(4-clophenyl)xyclohept-1-enyl)metanol

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 141B cho hợp chất ví dụ 18B trong ví dụ 18C.

**Ví dụ 141D**

(Z)-2-(4-clophenyl)xyclohept-1-encarbaldehyt

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 141C cho hợp chất ví dụ 143C trong ví dụ 143D.

**Ví dụ 141E**

(Z)-etyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 141D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 68B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 141F**

Axit (Z)-2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 141E cho hợp chất ví dụ 143E trong ví dụ 143F.

**Ví dụ 141G**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 141F cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 68F cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,45 (m, 1H), 10,03 (m, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 7,26 (m, 11H), 6,25 (m, 2H), 3,14 (m, 12H), 2,73 (m, 5H), 1,94 (m, 12H), 1,54 (m, 5H).

**Ví dụ 142**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)xyclooct-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 142A**

(Z)-etyl 2-(triflometylsulfonyloxy)xyclooct-1-encarboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế etyl 2-oxoxyclooctanecarboxylat cho 5,5-dimetyl-2-metoxycarbonylxyclohexanon trong ví dụ 18A.

**Ví dụ 142B**

(Z)-etyl 2-(4-clophenyl)xyclooct-1-encarboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 142A cho hợp chất ví dụ 18A trong ví dụ 18B.

**Ví dụ 142C**

(Z)-(2-(4-clophenyl)xyclooct-1-enyl)metanol

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 142B cho hợp chất ví dụ 18B trong ví dụ 18C.

**Ví dụ 142D**

(Z)-2-(4-clophenyl)xyclooct-1-encarbaldehyt

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 142C cho hợp chất ví dụ 143C trong ví dụ 143D.

**Ví dụ 142E**

(Z)-etyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclooct-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 142D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 68B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 142F**

Axit (Z)-2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclooct-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 142E cho hợp chất ví dụ 143E trong ví dụ 143F.

**Ví dụ 142G**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)xyclooct-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 142F cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 68F cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d6) δ 11,51 (m, 1H), 10,01 (m, 1H), 8,58 (m, 2H), 7,26 (m, 12H), 6,35 (m, 2H), 3,14 (m, 13H), 2,73 (m, 5H), 1,88 (m, 7H), 1,45 (m, 10H).

**Ví dụ 143**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)xyclopent-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 143A**

Etyl 2-(triflometylsulfonyloxy)xyclopent-1-encarboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế etyl 2-oxoxyclopentanecarboxylat cho 5,5-dimetyl-2-metoxycarbonylxyclohexanon trong ví dụ 18A.

**Ví dụ 143B**

Etyl 2-(4-clophenyl)xyclopent-1-encarboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 143A cho hợp chất ví dụ 18A trong ví dụ 18B.

**Ví dụ 143C**

(2-(4-clophenyl)xyclopent-1-enyl)metanol

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 143B cho hợp chất ví dụ 18B trong ví dụ 18C.

**Ví dụ 143D**

2-(4-clophenyl)xyclopent-1-encarbaldehyt

Bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (1,1g) trong diclometan (30mL) ở-78$^{O}$C dimetylsulfoxit (6,12mL). Hỗn hợp được khuấy ở-78$^{O}$C trong 30 phút, và sau đó dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 143C (1,2g) trong diclometan (10mL) được bổ sung vào . Hỗn hợp được khuấy ở-78$^{O}$C trong 2 giờ trước khi bổ sung trietylamin (10mL). Hỗn hợp được khuấy qua đêm và nhiệt độ được nâng lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng ete (300mL) và rửa bằng nước, nước muối và làm khan trên $Na_2SO_4$. Làm bay hơi dung môi và sắc ký cột (5% etyl axetat trong hexan) để thu lấy sản phẩm.

**Ví dụ 143E**

Etyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclopent-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 143D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 68B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 143F**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclopent-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Vào dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 143E (254mg) trong tetrahydrofuran (4mL), metanol (2mL) và nước (2mL) được bổ sung vào LiOH-$H_2O$ (126mg). Hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp sau đó được trung hòa bằng HCl 5% và pha loãng với etyl axetat (200mL). Sau khi rửa bằng nước muối, nó được làm khan trên $Na_2SO_4$. Làm bay hơi dung môi thu lấy sản phẩm.

**Ví dụ 143G**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)xyclopent-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 143F cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 68F cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d6) δ ppm 11,41 (m, 1H), 10,19 (m, 1H), 8,58 (m, 2H), 7,26 (m, 14H), 6,33 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,13 (m, 12H), 2,69 (m, 5H), 1,95 (m, 7H).

**Ví dụ 144**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 144A**

Metyl 4,4-dimetyl-2-oxoxyclopentanecarboxylat

Hợp chất này được điều chế theo quy trình nêu trong WO 2006/035061(trang 53).

**Ví dụ 144B**

Metyl 4,4-dimetyl-2-(triflometylsulfonyloxy)xyclopent-1-encarboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế etyl 2-oxoxyclopentanecarboxylat cho 5,5-dimetyl-2-metoxycarbonylxyclohexanon trong ví dụ 18A.

**Ví dụ 144C**

Etyl 2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-encarboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 144B cho hợp chất ví dụ 18A trong ví dụ 18B.

**Ví dụ 144D**

(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-enyl)metanol

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 144C cho hợp chất ví dụ 18B trong ví dụ 18C.

**Ví dụ 144E**

2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-encarbaldehyt

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 144D cho hợp chất ví dụ 143C trong ví dụ 143D.

**Ví dụ 144F**

Etyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 144E cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 68B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 144G**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 144F cho hợp chất ví dụ 143E trong ví dụ 143F.

**Ví dụ 144H**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 144G cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d6) δ 11,59 (m, 1H), 11,25 (s, 1H), 9,53 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,26 (m, 7H), 6,95 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,41 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 2,87 (m, 10H), 2,28 (m, 12H), 1,11 (m, 6H).

**Ví dụ 145**

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 145A**

Metyl 6,6-dimetyl-4-oxotetrahydro-2H-pyran-3-carboxylat

Huyền phù chứa NaH được rửa bằng hexan (0,72g, 60%) trong tetrahydrofuran (30mL) được bổ sung dung dịch chứa 2,2-dimetyldihydro-2H-pyran-4(3H)-on (2,0g) trong tetrahydrofuran (20mL). Huyền phù này được khuấy trong 30 phút. Dimetylcacbonat (6,31mL) được nhỏ từng giọt vào bằng xilanh. Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp được axit hóa bằng HCl 5% và chiết bằng diclometan (3x 100ml) và rửa bằng nước, nước muối và làm khan trên $Na_2SO_4$. Sau khi bốc hơi, sản phẩm thô được nạp lên cột và rửa giải bằng 10% etyl axetat trong hexan thu lấy sản phẩm.

**Ví dụ 145B**

Metyl 6,6-dimetyl-4-(triflometylsulfonyloxy)-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 145A cho 5,5-dimetyl-2-metoxycarbonylxyclohexanon trong ví dụ 18A.

**Ví dụ 145C**

Metyl 4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 145B cho hợp chất ví dụ 18A trong ví dụ 18B.

**Ví dụ 145D**

(4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metanol

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 145C cho hợp chất ví dụ 18B trong ví dụ 18C.

**Ví dụ 145E**

4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbaldehyt

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 145D cho hợp chất ví dụ 143C trong ví dụ 143D.

**Ví dụ 145F**

Etyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 145E cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 68B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 145G**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 145F cho hợp chất ví dụ 143E trong ví dụ 143F.

**Ví dụ 145H**

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 145G cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d6) δ 11,56 (m, 1H), 11,26 (s, 1H), 9,52 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (m, 4H),

6,96 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,39 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,85 (m, 3H), 2,93 (m, 10H), 2,10 (m, 7H), 1,22 (s, 6H).

**Ví dụ 146**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)xyclooct-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 142F cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d6) δ 11,59 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 9,36 (m, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (m, 5H), 6,96 (t, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,38 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 2,91 (m, 14H), 2,27 (m, 6H), 1,49 (m, 11H).

**Ví dụ 147**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 141F cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d6) δ 11,60 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 9,32 (m, 2H), 8,51 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,14 (m, 4H), 6,97 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 2,94 (m, 17H), 2,27 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,55 (m, 5H).

**Ví dụ 148**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)xyclopent-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 143F cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d6) δ 11,60 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 9,47 (m, 2H), 8,51 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,20 (m, 6H), 6,96 (t, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,41 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 2,93 (m, 17H), 2,01 (m, 8H).

**Ví dụ 149**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)xyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 149A**

Etyl 2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohex-1-encarboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế etyl 2-oxoxyclohexancarboxylat cho 5,5-dimetyl-2-metoxycarbonylxyclohexanon trong ví dụ 18A.

**Ví dụ 149B**

Etyl 2-(4-clophenyl)xyclohex-1-encarboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 149A cho hợp chất ví dụ 18A trong ví dụ 18B.

**Ví dụ 149C**

(2-(4-clophenyl)xyclohex-1-enyl)metanol

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 149B cho hợp chất ví dụ 18B trong ví dụ 18C.

**Ví dụ 149D**

2-(4-clophenyl)xyclohex-1-encarbaldehyt

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 149C cho hợp chất ví dụ 143C trong ví dụ 143D.

**Ví dụ 149E**

Etyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 149D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 68B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 149F**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 149E cho hợp chất ví dụ 143E trong ví dụ 143F.

**Ví dụ 149G**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)xyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 149F cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d6) δ 11,14 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,01 (m, 5H), 6,63 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,22 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,03 (m, 7H), 2,67 (m, 5H), 2,07 (m, 11H), 1,67 (m, 7H).

**Ví dụ 150**

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 150A**

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26A cho hợp chất ví dụ 1C và piperazin cho hợp chất ví dụ 1B trong ví dụ 1D.

**Ví dụ 150B**

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 145E cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 150A cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 150C**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 150B cho hợp chất ví dụ 143E trong ví dụ 143F.

**Ví dụ 150D**

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 150C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d6) δ 11,00 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,85 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,00 (m, 8H), 2,82 (s, 2H), 2,73 (m, 3 H), 2,23 (m, 8H), 1,57 (m, 2H), 1,18 (s, 6H).

**Ví dụ 151**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 151A**

(Z)-metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 141D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 150A cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 151B**

Axit (Z)-2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 151A cho hợp chất ví dụ 143E trong ví dụ 143F.

**Ví dụ 151C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 151B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d6) δ 11,06 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,01 (m, 4H), 6,76 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,96 (m, 6H), 2,71 (m, 2H), 2,36 (m, 8H), 2,21 (s, 5H), 1,98 (m, 2H), 1,63 (m, 8H).

**Ví dụ 152**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất này được điều chế bằng cách thế Ví dụ 18G cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,43 (m, 1H) 8,18 (d, 1H) 7,82 (dd, 1H) 7,52 (d, 1H) 7,40 (m, 2H) 7,22 (m, 3H) 7,11 (m, 2H) 7,01 (t, 1H) 6,79 (m, 3H) 6,45 (d, 1H) 3,06 (m, 14H) 2,20 (m, 4H) 2,04 (s, 3H) 1,85 (m, 2H) 1,47 (m, 2H) 0,96 (s, 6H).

**Ví dụ 153**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[2-(dimetylamino)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 153A**

4-(2-(dimetylamino)etylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế N,N-dimetyletylenediamin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 153B**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[2-(dimetylamino)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 153A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,75 (br s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 9,44 (br s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,33

(m, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,31 (m, 6H), 3,15 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,85 (s, 6H).

**Ví dụ 154**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 154A**

4-(3-(dimetylamino)propylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế N,N-dimetyl-1,3-propandiamin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 154B**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,68 (br s, 1H), 9,38 (br s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,38 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 3,12 (m, 6H), 2,78 (s, 6H), 1,95 (m, 2H).

**Ví dụ 155**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,70 (br s, 1H), 9,72 (br s, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,37 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,88 (m, 4H), 1,99 (m, 2H).

**Ví dụ 156**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[4-(dimetylamino)butyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 156A**

4-(4-(dimetylamino)butylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế N,N-dimetyl-1,4-butandiamin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 156B**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[4-(dimetylamino)butyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 156A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,70 (br s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,45 (m, 10H), 3,10 (m, 4H), 2,85 (s, 6H), 1,66 (m, 4H).

**Ví dụ 157**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(3-nitro-4-{[1-(phenylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 157A**

Tert-butyl 4-(2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 1-Boc-4-aminopiperidin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 157B**

3-nitro-4-(piperidin-4-ylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 157A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

**Ví dụ 157C**

3-nitro-4-(1-(phenylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)benzensulfonamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 157B (84mg), benzensulfonyl clorua (46mg), và trietylamin (101mg) trong $CH_2Cl_2$ (2mL) được khuấy trong 1 giờ. Sản phẩm được tách sắc ký trên silicagel với 25% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 157D**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(3-nitro-4-{[1-(phenylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 157C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,68 (br s, 1H), 9,65 (br s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,70 (m, 4H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (m, 3H), 7,19 (m, 3H), 6,94 (dd, 1H), 6,75 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).

**Ví dụ 158**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(3-nitro-4-{[1-(quinolin-8-ylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 158A**

3-nitro-4-(1-(quinolin-8-ylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế quinolin-8-sulfonyl clorua cho benzensulfonyl clorua trong ví dụ 157C.

**Ví dụ 158B**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(3-nitro-4-{[1-(quinolin-8-ylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 158A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,66 (br s, 1H), 9,10 (dd, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,41 (m, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,78 (dd, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,39 (dd, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,17 (m, 3H), 6,95 (dd, 1H), 6,76 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,34 (m, 6H), 2,99 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

**Ví dụ 159**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-phenoxy-N-({4-{[1-(phenylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 159A**

(2-flophenyl)(triflometyl)sulfan

Metyl viologen clohydric (1,17g) trong N,N-dimetylformamit (80mL) ở 25°C được bão hòa bằng triflometyl iodua, xử lý bằng 2-flobenzenthiol (9,7mL) và trietylamin (20mL), khuấy trong 24 giờ, pha loãng với nước (240mL) và chiết bằng ete dietyl. Dịch chiết được rửa bằng 1M NaOH, amoni clorua bão hòa và nước muối và cô.

**Ví dụ 159B**

1-flo-2-(triflometylsulfonyl)benzen

Hợp chất ví dụ 159A (17,346g) trong 1:1:2 cacbon tetraclorua:axetonitril:nước (800mL) ở 25°C được xử lý bằng natri periodat (56,8g) và rutheni(III) clorua hydrat (183mg), khuấy trong 18 giờ, pha loãng với diclometan (100mL) và lọc qua đất tảo cát (Celite®). Dịch lọc được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng diclometan. Dịch chiết được rửa bằng nước muối và làm khan ($MgSO_4$), lọc và cô. Dịch cô được lọc qua silicagel.

**Ví dụ 159C**

4-flo-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ 159B (37,3g) trong axit closulfonic (32,8mL) ở 120°C được khuấy trong 18 giờ, làm lạnh đến 25°C và nhỏ bằng pipet lên trên đá nghiền. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, và dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối và làm khan ($MgSO_4$), lọc và cô. Sản phẩm thô được đưa vào isopropanol (706mL) ở-78°C, xử lý bằng amoni hydroxit (98mL) trong 1 giờ, khuấy trong 1 giờ, làm ngừng phản ứng bằng 6M HCl (353mL), để ấm đến 25°C và cô. Dịch cô được kết hợp với nước và chiết bằng etyl axetat. Sản phẩm chiết được làm khan trên $MgSO_4$, lọc và cô. Dịch cô được kết tinh lại từ etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 159D**

Tert-butyl 4-(4-sulfamoyl-2-(triflometylsulfonyl)phenylamino)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 1-Boc-4-aminopiperidin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin và hợp chất ví dụ 159C cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 159E**

4-(piperidin-4-ylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 159D cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

**Ví dụ 159F**

4-(1-(phenylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 159E cho hợp chất ví dụ 157B trong ví dụ 157C.

**Ví dụ 159G**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-phenoxy-N-({4-{[1-(phenylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 159F cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,72 (br s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67-7,82 (m, 7H), 7,52 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,24 (dd, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,44 (d, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,46 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,64 (m, 2H).

**Ví dụ 160**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-phenoxy-N-({4-{[1-(quinolin-8-ylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 160A**

4-(1-(quinolin-8-ylsulfonyl)piperidin-4-ylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 159E cho hợp chất ví dụ 157B và quinolin-8-sulfonyl clorua cho benzensulfonyl clorua trong ví dụ 157C.

**Ví dụ 160B**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-phenoxy-N-({4-{[1-(quinolin-8-ylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 160A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,74 (br s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (dd, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,40 (dd, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,99 (dd, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,73 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,34 (m, 6H), 3,05 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

**Ví dụ 161**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[(1S)-3-(dimetylamino)-1-thien-2-ylpropyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 161A**

Axit (S)-3-(benzyloxycarbonylamino)-3-(thiophen-2-yl)propanoic

Axit (S)-3-amino-3-(thiophen-2-yl)propanoic (0,894g) và benzyloxycarbonyl clorua 0,980g) được khuấy trong NaOH 2M (8mL) và dioxan (26mL) ở 0°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng dung dịch HCl đặc, được chiết hai lần với etyl axetat, và dịch chiết được làm khan trên $MgSO_4$, lọc, cô, và tách sắc ký trên silicagel với 50% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 161B**

(S)-benzyl 3-(dimetylamino)-3-oxo-1-(thiophen-2-yl)propylcarbamat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 161A cho hợp chất ví dụ 1E và dimetylamin cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 161C**

(S)-$N^1$,$N^1$-dimetyl-3-(thiophen-2-yl)propan-1,3-diamin

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 161B (400mg) và boran trong tetrahydrofuran (1M, 2,5mL) trong tetrahydrofuran (6mL) được khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được làm ngừng bằng metanol, đưa vào trong dung dịch đệm độ pH=7, và chiết ba lần với etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước muối và cô. Sản phẩm thô được đưa vào HBr trong axit axetic (1,1mL) và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được rót vào $CH_2Cl_2$ (50mL) và rửa bằng dung dịch NaOH 1M. Lớp hữu cơ được làm khan trên $Na_2SO_4$, và cô.

**Ví dụ 161D**

(S)-4-(3-(dimetylamino)-1-(thiophen-2-yl)propylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 161C cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 161E**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[(1S)-3-(dimetylamino)-1-thien-2-ylpropyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 161D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$/$D_2O$) δ 11,72 (br s, 1H), 9,51 (br s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,75 (d, 3H), 6,44 (d, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,54 (m, 8H), 3,20 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,35 (m, 2H).

**Ví dụ 162**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(thien-2-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 162A**

3-nitro-4-(thiophen-2-ylmetylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-thiophenmetylamin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

Ví dụ 162B

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(thien-2-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 162B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$/$D_2O$) δ 11,67 (br s, 1H), 9,55 (br s, 1H), 9,11 (t, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,02 (d, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,74 (d, 3H), 6,44 (d, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 3,34 (m, 8H), 3,03 (m, 2H).

**Ví dụ 163**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-phenoxy-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 163A**

4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 159C cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 163B**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-phenoxy-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 163A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,71 (br s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,37 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,35 (m, 8H), 3,22 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

**Ví dụ 164**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(3-nitro-4-{[2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 164A**

4-(2-hydroxyetylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-aminoetanol cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 164B**

4-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)etylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ 164A (131mg), t-butyldimetylsilyl clorua (75mg) và imidazol (68mg) được khuấy trong $CH_2Cl_2$ (17mL) trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tách sắc ký trên silicagel với 10% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 164C**

N-(4-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)etylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 164B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 164D**

2-(4-(N-(4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenylamino)etyl 4-metylbenzensulfonat

Hợp chất ví dụ 164C (150mg) và dung dịch HCl đặc (0,020mL) được khuấy trong tetrahydrofuran (1mL) và metanol (1mL) cho 1 giờ. Hỗn hợp được lọc qua cột silicagel ngắn. Sản phẩm được đưa vào $CH_2Cl_2$ (1mL) và bổ sung vào trietylamin (0,074mL) và anhydrit p-toluensulfonic (58mg) và phản ứng được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tách sắc ký trên silicagel với 10% etyl axetat/hexan.

**Ví dụ 164E**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(3-nitro-4-{[2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ 164D (30mg), 1,2,3-triazol (7mg) và xesi cacbonat (55mg) được khuấy trong N,N-dimetylformamit (0,2mL) trong 24 giờ. Phản ứng được làm ngừng bằng amoni clorua, và được chiết hai lần với etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khan trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế bằng cột C18, 250 x 50 mm, 10µ, và rửa giải bằng gradien 20-100% $CH_3CN$ với axit trifloaxetic 0,1% trong nước, thu sản phẩm là muối trifloaxetat. $^1H$ NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-

$d_6$) δ 11,75 (br s, 1H), 9,62 (br s, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,51 (m, 5H), 7,36 (m, 3H), 7,19 (dd, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,70 (t, 2H), 3,93 (dt, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,84 (m, 2H).

**Ví dụ 165**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(3-nitro-4-{[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế theo phản ứng giống như phản ứng nêu trong ví dụ 164E. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,75 (br s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (m, 3H), 7,18 (dd, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,76 (t, 2H), 3,93 (dt, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,84 (m, 2H).

**Ví dụ 166**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(2-naptyloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 35B cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 154A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,83 (br s, 1H), 9,46 (br s, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,57 (d, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,62 (m, 6H), 3,39 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,80-3,25 (m, 6H), 2,79 (s, 6H), 1,91 (m, 2H).

**Ví dụ 167**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxopyridin-1(2H)-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế pyridin-2-ol cho 1,2,3-triazol trong ví dụ 164E. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,70 (br s, 1H), 9,65 (br s, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (m, 3H), 7,20 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 6,77 (d, 3H), 6,46 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,74 (dt, 2H), 3,60 (m, 6H), 3,20 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,87 (m, 2H).

**Ví dụ 168**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-[(3-nitro-4-{[2-(pyridin-2-yloxy)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế pyridin-2-ol cho 1,2,3-triazol trong ví dụ 164E. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,71 (br s, 1H), 9,65 (br s, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (m, 3H), 7,20 (m, 3H), 7,00 (dd, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 4,56 (t, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,81 (dt, 2H), 3,71 (m, 6H), 3,23 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,89 (m, 2H).

**Ví dụ 169**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(2-pyridin-4-yletyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 169A**

3-nitro-4-(2-(pyridin-4-yl)etylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-(pyridin-4-yl)etanamin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 169B**

4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(2-pyridin-4-yletyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 169A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1E cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,71 (br s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (d, 3H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,76 (dt, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,13 (t, 2H), 2,76-3,24 (m, 6H).

**Ví dụ 170**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 170A**

4-(3-(dimetylamino)propylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế N,N-dimetyl-1,3-propandiamin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin và hợp chất ví dụ 159C cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 170B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 170A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,42 (br s, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,37 (br s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,55 (m, 8H), 3,04 (m, 4H), 2,77 (s, 6H), 2,72 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 171**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-(triflometyl)phenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 92B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,19 (br s, 1H), 9,33 (br s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,88 (dd, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,57 (m, 6H), 3,33 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,74 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 172**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-xyano-4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 90B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,19 (br s, 1H), 9,38 (br s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,86 (dd, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,57 (m, 6H), 3,31 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,74 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 173**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 173A**

Tert-butyl 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ylcarbamat

Hỗn hợp bao gồm tert-butyl piperidin-4-ylcarbamat (45g) và dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (24.74g) trong diclometan (1000mL) được xử lý bằng natri triaxetoxy bo hydrua (61,9g), khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, rửa bằng natri hydroxit 1M và làm khan bằng natri sulfat khan, lọc và cô. Dịch cô được tách sắc ký cột nhanh trên silicagel với 10-20% metanol/diclometan.

**Ví dụ 173B**

1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-amin

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 173A (52,57g) trong diclometan (900mL) được xử lý bằng HCl 4M (462mL), khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và cô.

**Ví dụ 173C**

3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ylamino)benzensulfonamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 173B (22,12g), nước (43mL), và trietylamin (43,6mL) trong 1,4-dioxan (300mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi chất Ví dụ 173B tan hoàn toàn. Dung dịch sau đó được xử lý bằng 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit, được gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ, làm lạnh và cô. 10% metanol trong diclometan được bổ sung vào, và dung dịch được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi được huyền phù mịn và hỗn hợp được lọc.

**Ví dụ 173D**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 26C (3,95g), hợp chất ví dụ 173C (2,66g), 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit clohydric (2,66g), và 4-dimetylaminopyridin (0,846g) trong diclometan (70mL) và axetonitril (20mL) được khuấy ở 35°C trong 24 giờ, làm lạnh và tách sắc ký trên silicagel với 0-10% metanol trong etyl axetat, sau đó 10% metanol trong 1:1 etyl axetat/diclometan. Các phần gộp được cô, hòa tan trong metanol5%/etyl axetat (1,5L), và dung dịch được rửa bằng dung dịch $NaH_2PO_4$ bão hòa và nước muối và làm khan trên $Na_2SO_4$, lọc, cô đến 300mL, làm lạnh, và lọc. Dung dịch còn lại được cô từng phần và lọc lại để tách thêm sản phẩm hơn. $^1$H NMR (300MHz, dimetysulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (brs, 1H), 10,70 (br s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,20 (br d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,97 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 3,04 (m, 6H), 2,75 (m, 2H), 2,14 (m, 8H), 1,95 (m, 6H), 1,66 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 174**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 174A**

4-(4-metylpiperazin-1-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hỗn hợp bao gồm 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (1g), 4-metylpiperazin-1-amin diclohydric (1g) và $N^1$,$N^1$,$N^2$,$N^2$-tetrametyletan-1,2-diamin (3mL) trong dioxan (10mL)

được hồi lưu trong 12 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và lọc. Dịch lọc được bổ sung vào cột silicagel gel (Analogix, SF65-200g) và tinh chế bằng rửa giải bằng 1-5% metanol/diclometan).

**Ví dụ 174B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 26C (0,108g), hợp chất ví dụ 174A (64mg), 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit clohydric (0,08g) và 4-dimetylaminopyridin (0,08g) trong diclometan (3mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường và cô. Dịch cô được bổ sung vào cột HPLC điều chế và rửa giải bằng 20-100% axetonitril/nước với axit trifloaxetic 0,1%. Dung dịch muối axit trifloaxetic được trung hòa bằng $NaHCO_3$ và chiết bằng diclometan. Dung dịch được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, làm khan trên $Na_2SO_4$, và lọc và cô. $^1H$ NMR (500 MHz, dimetysulfoxit-$d_6$) δ 11,14 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 2,85 (m, 12H), 2,35 (m, 4H), 2,14 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 175**

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 175A**

1-(4'-clobiphenyl-2-yl)etanon

Hỗn hợp bao gồm 1-(2-bromophenyl)etanon (3,1g, 15,57mmol)axit 4-clophenylboronic (2,92g), $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua) (1,202g) và $Na_2CO_3$ (3,30g) trong dimetoxyetan-etanol-nước (7:2:3, 50mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ và cô. Dịch cô được tạo huyền phù trong diclometan (30mL) và nguyên liệu không tan được loại bằng cách lọc. Dịch lọc được nạp lên cột silicagel, rửa giải bằng 0%-50% diclometan trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 175B**

Tert-butyl 4-(1-(4'-clobiphenyl-2-yl)etyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất ví dụ 175A (1,9g) được hòa tan trong diclometan (3mL) và titan(IV) clorua (9,06mL, 9,06mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được làm mát đến 0°C và tert-butyl piperazin-1-carboxylat (3,07g) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ và $NaCNBH_3$ (0,828g) trong metanol (5mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và trung hòa bằng dung dịch NaOH, và sau đó cô. Vào dịch cô được bổ sung vào etyl axetat và nguyên liệu không tan được lọc bỏ. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và cô. Dịch cô được hòa tan trong Hỗn hợp bao gồm metanol-axit trifloaxetic-dimetylsulfoxit, nạp lên cột sắc ký pha đảo C18, và rửa giải bằng 0-80% axetonitril trong axit trifloaxetic 0,1% nước trong 70 phút.

**Ví dụ 175C**

1-(1-(4'-clobiphenyl-2-yl)etyl)piperazin

Bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 175B (650mg) trong diclometan (6mL) axit trifloaxetic (6mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 50 phút và cô. Dịch cô được hòa tan trong diclometan, rửa bằng $NaHCO_3$ trong nước và lớp hữu cơ được làm khan trên $Na_2SO_4$, và cô.

**Ví dụ 175D**

Etyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-(1-(4'-clobiphenyl-2-yl)etyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ 175C (193mg) và etyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-flobenzoat (211mg) trong dimetysulfoxit (15mL) được xử lý bằng kali hydro phosphat (168mg) ở 135°C qua đêm và làm lạnh. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được cô. Dịch cô được hòa tan trong diclometan, nạp lên cột silicagel cột, rửa giải bằng 0%-10% 10 M amoniacmetanol trong diclometan.

**Ví dụ 175E**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-(1-(4'-clobiphenyl-2-yl)etyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ 175D (200mg) trong tetrahydrofuran (10mL) và metanol (10mL) được xử lý bằng 10% NaOH (3mL) ở 50°C qua đêm và trung hòa bằng HCl. Hỗn hợp này được cô và dịch cô được đưa vào nước và chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khan trên $Na_2SO_4$ và cô.

**Ví dụ 175F**

4-(4-(1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl)piperazin-1-yl)-2-(1*H*-indol-4-yloxy)-*N*-((3-nitro-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit

Hỗn hợp gồm hợp chất thu được trong ví dụ 175E (66mg), 3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)benzensulfonamit (75mg) và 4-dimetylaminopyridin (58,4mg) trong diclometan (5mL) được bổ sung 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit clohydric (45,8mg). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường và cô. Dịch cô được tinh chế bằng RP HPLC (10-70% axetonitril trong dung dịch axit trifloaxetic 0,1% /70 phút). Các phân đoạn mong muốn được cô để loại axetonitril và dịch cô được pha loãng bằng diclometan và trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$. Lớp diclometan được làm khan trên $Na_2SO_4$ và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. $^1$H NMR (500 MHz, dimetysulfoxit-$d_6$) δ ppm 11,31 (1 H, s), 11,25 (1 H, s), 8,62 (1 H, t), 8,50 (1 H, d), 7,68 (1 H, dd), 7,53 (2 H, d), 7,46 (2 H, d), 7,37 (1 H, t), 7,24-7,31 (4 H, m), 7,17 (1 H, d), 7,12 (1 H, dd), 7,07 (1 H, d), 6,96 (1 H, t), 6,69 (1 H, dd), 6,42 (1 H, d), 6,26 (2 H, s), 3,85 (2 H, dd), 3,21-3,33 (5 H, m), 3,01 (4 H, s), 2,29-2,39 (2 H, m), 2,15-2,22 (2 H, m), 1,83-1,94 (1 H, m), 1,57-1,68 (2 H, m), 1,22-1,31 (2 H, m), 1,17 (3 H, d).

**Ví dụ 176**

N-[(4-{[(4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 176A**

4-((4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hỗn hợp gồm 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit, muối axit bis-clohydric của 4-(aminometyl)tetrahydro-2H-pyran-4-amin và trietylamin trong dioxan (10mL) được gia nhiệt ở 110 °C qua đêm. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10mL), và chất rắn được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 176B**

*N*-((4-(((4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1*H*-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 176A (4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit) cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. $^1$H NMR (500MHz, dimetysulfoxit-$d_6$) δ 11,15 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 9,0, 1,98 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 2,59 Hz, 1H), 7,11-7,12 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 6,93 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 9,0, 1,98 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,20-6,23 (m, 2H), 3,55-3,70 (m, 6H), 2,96 (m, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,70-1,74 (m, 2H), 1,55-1,59 (m, 2H), 1,37-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 177**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 26C (2,85g, 10mmol), hợp chất ví dụ 1F (1,577g, 5mmol), 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit clohydric (1,917g, 10mmol), 4-(dimetylamino)pyridin (1,222g, 10mmol), và trietyl amin (2,8mL, 20mmol) được xử lý bằng $CH_2Cl_2$ (20mL) và N,N-dimetylformamit (2mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Dung môi được loại, và cặn được phân chia giữa nước và etyl axetat. Các lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng HCl 1%, sau $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, sấy khô, lọc, và cô cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 có gradien là 40-60% axetonitril/0,1% trong nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục này là muối trifloaxetat. Muối TFA được hòa tan trong diclometan (6mL) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 50%. Lớp hữu cơ được làm khan trên /$Na_2SO_4$ khan và cô để thu lấy hợp chất nêu ở đề mục này. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,18 (s, 2H), 8,59-8,64 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d,1H), 7,03 (d, 2H), 6,8 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 )s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,24-3,32 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,12-2,17 (m, 5H), 1,68-1,94 (m, 3H), 1,61 (d, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,24-1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 178**

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 178A**

Trans-4-(4-morpholinoxyclohexylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-amino-N-morpholinylpiperidin cho 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 178B**

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như trong ví dụ 177 bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1F bằng Ví dụ 178A. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 12,29 (s, 1H), 9,29 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,37 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J*=9,3, 2,3 Hz, 1H), 8,18 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,10 (dd, *J*=8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,05-7,08 (m, 2H), 6,90 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J*=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,59-6,63 (m, 1H), 6,55 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 3,72-3,78 (m, 4H), 3,33-3,43 (m, 1H), 2,99-3,09 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,46-2,54 (m, 4H), 2,16-2,29 (m, 3H), 2,09-2,14 (m, 4H), 2,05 (d, *J*=11,9 Hz, 2H), 1,97 (d, *J*=1,8 Hz, 2H), 1,87 (d, *J*=11,6 Hz, 2H), 1,19-1,42 (m, 6H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 179**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 179A**

4-(2-metoxyetylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-metoxyetylamin cho 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ IF.

**Ví dụ 179B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như trong ví dụ 177 bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1F với Ví dụ 179A. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11,20 (br, s, 1H) 11,15 (s, 1H) 8,59 (m, 2H) 7,81 (dd, 1H) 7,50 (d, 1H) 7,36 (m, 4H) 7,08 (m, 4H) 6,85 (dd, 1H) 6,65 (dd, 1H) 6,38 (m, 1H) 6,14 (m, 1H) 3,58 (m, 4H) 3,30 (s, 3H) 3,03 (m, 4H) 2,73 (s, 2H) 2,15 (m, 6H) 1,96 (s, 2H) 1,38 (t, 2H) 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 180**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 180A**

(R)-3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metylamino)benzensulfonamit và (S)-3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metanamin cho 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ IF.

**Ví dụ 180B**

(S)-3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hỗn hợp raxemic của hợp chất thu được trong ví dụ 180A được phân giải bằng SFC đối xứng trên cột AD (21mm i.d.x 250 mm chiều dài) có gradien là 10-30% dietylamin metanol 0,1% trong $CO_2$ trong 15 phút (nhiệt độ lò: 40°C; tốc độ dòng: 40mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 180C**

(R)-3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hỗn hợp raxemic của Ví dụ 180A được phân giải bằng SFC đối xứng trên cột AD (21mm i.d.x 250mm chiều dài) có gradien là 10-30% dietylamin metanol 0,1% trong $CO_2$ trong 15 phút (nhiệt độ lò: 40°C; tốc độ dòng: 40mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 180D**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như trong ví dụ 177 bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1F với Ví dụ 180B. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11,17 (s, 2 H), 8,53-8,65 (m, 2 H), 7,80 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,38-7,44 (m, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,02-7,09 (m, 3 H), 6,82-6,92 (m, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 3,68-3,82 (m, 2 H), 3,22-3,32 (m, 2 H), 3,13-3,22 (m, 1 H), 3,03 (s, 4 H), 2,72 (s, 2 H), 2,09-2,23 (m, 6 H), 1,78-1,98 (m, 4 H), 1,56-1,66 (m, 1 H), 1,43-1,51 (m, 1 H), 1,37 (t, 2 H), 1,22-1,33 (m, 1 H), 0,92 (s, 6 H).

Ví dụ 181

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như trong ví dụ 177 bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1F bằng Ví dụ 180C. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11,17 (s, 2 H), 8,53-8,65 (m, 2 H), 7,80 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,38-7,44 (m, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,02-7,09 (m, 3 H), 6,82-6,92 (m, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 3,68-3,82 (m, 2 H), 3,22-3,32 (m, 2 H), 3,13-3,22 (m, 1 H), 3,03 (s, 4 H), 2,72 (s, 2 H), 2,09-2,23 (m, 6 H), 1,78-1,98 (m, 4 H), 1,56-1,66 (m, 1 H), 1,43-1,51 (m, 1 H), 1,37 (t, 2 H), 1,22-1,33 (m, 1 H), 0,92 (s, 6 H).

**Ví dụ 182**

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như trong ví dụ 177 bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C với Ví dụ 150C. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) □ 11,20 (br s, 1H), 11,17(s, 1H), 8,63 (t, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,36 (m, 3 H), 7,13 (m, 2 H), 6,86 (dd, 1 H), 6,66 (dd, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,15 (d, 1 H), 4,10 (s, 2

H), 3,85 (m, 3 H), 3,50 (m, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 3,24 (m, 4 H), 3,02 (m, 4 H), 2,82 (m, 2 H), 2,16 (m, 2 H), 1,61 (m, 3 H), 1,25 (m, 4 H), 1,17 (s, 6 H).

**Ví dụ 183**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-hydroxy-1-metylpiperidin-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 183A**

4-((4-hydroxy-1-metylpiperidin-4-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-(aminometyl)-1-metylpiperidin-4-ol cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 183B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-hydroxy-1-metylpiperidin-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 183A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,04 (s, 1H), 8,46-8,48 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,32-7,34 (m, 5H), 6,97-7,05 (m, 5H), 6,74-6,76 (m, 1H), 6,55-6,57 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,10 (s, 1H), 3,14-3,17 (m, 2H), 2,95 (br, 5H), 2,71 (br, 2H), 2,14-2,17 (m, 6H), 1,95 (br s, 2H), 1,70 (br, 4H), 1,36-1,39 (m, 2H), 1,24-1,26 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 184**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-3-flo-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 184A**

Etyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-3,4-diflobenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế etyl 2,3,4-triflobenzoat cho etyl 2,4-diflobenzoat và 5-hydroxyindol cho 5-hydroxyindazol trong ví dụ 20A.

**Ví dụ 184B**

Etyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-3-flobenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 184A cho hợp chất ví dụ 20A trong ví dụ 20D.

**Ví dụ 184C**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-3-flobenzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 184B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 184D**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-3-flo-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 184C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 10,98 (br s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,28 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,74 (dd, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,06 (m, 3H), 2,97 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 185**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-3-flo-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 184C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 173C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 10,98 (br s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,26 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,77 (dd, 2H), 6,67 (m, 2H),

6,22 (s, 1H), 3,90 (dd, 2H), 3,57 (m, 5H), 3,30 (dd, 2H), 3,06 (m, 3H), 2,94 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 186**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-hydroxy-1-metylpiperidin-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 183A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,12 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,01-7,05 (m, 3H), 6,92 (t, 1H), 6,61-6,62 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,95 (br s, 6H), 2,71 (br s, 2H), 2,62 (br, 3H), 2,16 (br s, 6H), 1,95 (br s, 2H), 1,72 (br, 4H), 1,37-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 187**

N-[(4-{[(3S,4R)-1-benzyl-3-hydroxypiperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 187A**

2-(1H-indol-5-yloxy)-N-(4-clo-3-nitrophenylsulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 187B**

N-[(4-{[(3S,4R)-1-benzyl-3-hydroxypiperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 187A (0,158g), (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol, axit clohydric (0,049g), và trietylamin (0,1mL) trong dioxan (2mL) được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Dung môi được loại, và cặn được hòa tan tại trong metanol:dimetylsulfoxit tỷ lệ 1:1 (3mL). Sau đó nó được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 có gradien là 20-80% axetonitril/0,1% trong nước. Các phân đoạn mong muốn được thu gom, và dung môi hữu cơ được loại từng phần trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thu được được xử lý bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Sau đó nó được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ thu gom lại được rửa bằng nước muối, làm khan ($MgSO_4$), lọc, và cô để thu lấy sản phẩm mong muốn. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,14 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,29-7,41 (m, 9H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,21-5,22 (br s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,62 (br s, 2H), 3,01 (br s, 4H), 2,71-2,82 (m , 4H), 2,12-2,15 (m, 7H), 1,94 (br s, 2H), 1,81 (br s, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 188**

N-[(4-{[(4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-(aminometyl)tetrahydro-2H-pyran-4-amin cho axit (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol clohydric trong ví dụ 187B. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,08 (s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,32-7,36 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,03-7,05 (m, 3H), 6,77 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,61-3,70 (m, 4H), 3,53 (br s, 2H), 2,97 (br, 4H), 2,71 (br, 2H), 2,16 (br s, 6H), 1,94 (br s, 2H), 1,67-1,72 (m, 2H), 1,52-1,57 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 189**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[1-(2-metoxyetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Ví dụ 189A

4-[1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamino]-3-nitro-benzensulfonamit

1-(2-Metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin (2,01g) và trietylamin (3,24mL, 2,35g) được bổ sung vào 1,4-dioxan (60mL). 4-Clo-3-nitrobenzensulfonamit (2,50g) được bổ sung vào, và hỗn hợp được gia nhiệt đến 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm mát và nguyên liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng 10% metanol trong diclometan.

**Ví dụ 189B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[1-(2-metoxyetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 189A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,12 (br s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,08-7,05 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,61, (dd, 1H), 6,36 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,50 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,99 (m, 6H), 2,71 (br s, 4H), 2,16 (m, 6H), 2,02-1,90 (m, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 190**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 174A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,21 (br s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,25 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,87 (m, 5H), 2,72 (m, 2H), 2,33 (m, 4H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 191**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 191A**

Tert-butyl 4-(4-(N-(2-(1*H*-indol-4-yloxy)-4-(-4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenylamino)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 157A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G, ngoài trừ 5-7% metanol trong $CH_2Cl_2$ được sử dụng để sắc ký.

**Ví dụ 191B**

2-(1*H*-indol-4-yloxy)-N-(4-(1-(2-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)etyl)piperidin-4-ylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-4-(-4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit

Ví dụ 191A (400mg) được hòa tan trong $CH_2Cl_2$ (2,5mL) và HCl 4*N* trong dioxan (2,5mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phản ứng được cô và sau đó phân chia giữa $CH_2Cl_2$ và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khan trên $Na_2SO_4$. Sau khi lọc và cô cặn amin thu được được tạo huyền phù đặc trong $CH_2Cl_2$ (2,5mL) và (*tert*-butyldimetylsilyloxy)acetaldehyt (73mg) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, natri triaxetoxy bo hydrua (400mg) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được pha loãng bằng $CH_2Cl_2$ và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khan trên $Na_2SO_4$. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột với 1,0-2,5 % metanol trong $CH_2Cl_2$

**Ví dụ 191C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ 191B (46mg) được hòa tan trong tetrahydrofuran (0,8mL), sau đó tetrabutyl amoni florua 1,0*M* trong 95/5 tetrahydrofuran/$H_2O$ (0,075mL) được bổ sung vào và phản ứng khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được cô và cặn tinh chế bằng sắc ký cột bằng 2-6 % metanol trong $CH_2Cl_2$. $^1H$ NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,15 (br s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,13 (br d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,03 (m, 3H), 6,93 (dd, 1H), 6,64 (d,

1H), 6,33 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,75 (br s, 1H), 3,61 (br s, 2H), 3,40 (br s, 2H), 3,10 (br s, 2H), 2,98 br s, 4H), 2,78 (br s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (br m, 6H), 2,00 (br d, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,72 (br s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 194**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[1-(2-metoxyetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 189A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,19 (br s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07-7,02 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 6,66, (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,24 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,52 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,00 (m, 6H), 2,79 (m, 2H), 2,72 (br s, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,04-1,93 (m, 6H), 1,68 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 195**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 195A**

4-(1-(3-(tert-butyldimetylsilyloxy)propyl)piperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 157B (300mg), (3-bromopropoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (304mg) và xesi cacbonat (967mg) được tạo huyền phù trong N,N-dimetylformamit khan (5mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khan trên Natri sulfat khan, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh với 3-10% metanol/diclometan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 195B**

2-(1H-indol-4-yloxy)-N-(4-(1-(3-(tert-butyldimetylsilyloxy)propyl)piperidin-4-ylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 195A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 195C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 195B (180mg) trong tetrahydrofuran khan (1mL) và tetrabutyl amoni florua ( 0,5mL trong tetrahydrofuran 1M ) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại trong điều kiện chân không. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 có gradien là 40-70% axetonitril/axit trifloaxetic 0,1% trong nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục này là muối trifloaxetat. Muối axit trifloaxetic được hòa tan trong diclometan (6mL) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 50% . Lớp hữu cơ được làm khan trên /$Na_2SO_4$ khan , lọc, và cô để thu lấy hợp chất nêu ở đề mục này. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,16 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,22 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,17 (m, 4H), 1,97 (m, 4H), 1,69 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 196**

4-[4-({4'-clo-3-[3-(dimetylamino)propyl]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 196A**

4'-clo-3-hydroxybiphenyl-2-carbaldehyt

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 175A bằng cách thay thế 1-(2-bromophenyl)etanon bằng 2-bromo-6-hydroxybenzaldehyt.

**Ví dụ 196B**

Tert-butyl 4-((4'-clo-3-hydroxybiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 1A bằng cách thay thế 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt bằng Ví dụ 196A.

**Ví dụ 196C**

Tert-butyl 4-((4'-clo-3-(triflometylsulfonyloxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 196B (390mg) trong pyridin (5mL) ở 0°C được nhỏ từng giọt anhydrit triflometansulfonic (0,326mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bồn đá trong 1 giờ và pha loãng với etyl axetat. Hỗn hợp thu được được rửa bằng nước muối đặc và lớp hữu cơ được làm khan trên $Na_2SO_4$, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 196D**

Tert-butyl 4-((4'-clo-3-(3-(dimetylamino)prop-1-ynyl)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 196C (380mg), N,N-dimetylprop-2-yn-1-amin (0,227mL), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (123mg) và trietylamin (0,492) trong N,N-dimetylformamit (1,5mL) được bổ sung đồng(I) iodua (27,1mg) và $^t$BuNI (394mg). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 4 giờ, làm lạnh và pha loãng với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khan trên $Na_2SO_4$ và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng Hỗn hợp bao gồm metanol, diclometan và trietyl amin để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 196E**

Tert-butyl 4-((4'-clo-3-(3-(dimetylamino)propyl)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất ví dụ 196D (200mg) trong metanol (8mL) được xử lý bằng platin(IV) oxit (29,1mg) trong môi trường khí $H_2$ qua đêm. Nguyên liệu không tan được lọc bỏ và dịch lọc được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 196F**

3-(4'-clo-2-(piperazin-1-ylmetyl)biphenyl-3-yl)-N,N-dimetylpropan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 175C bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175B bằng Ví dụ 196E.

**Ví dụ 196G**

Etyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-3-(3-(dimetylamino)propyl)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 175D bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175C bằng Ví dụ 196F.

**Ví dụ 196H**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-3-(3-(dimetylamino)propyl)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 175E bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175D với Ví dụ 196G.

**Ví dụ 196I**

4-[4-({4'-clo-3-[3-(dimetylamino)propyl]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 175F bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175E bằng Ví dụ 196H. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,11 (s, 1H), 8,38-8,44 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,19-7,29 (m, 5H), 7,07 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,22-3,29 (m, 4H), 2,87 (s, 6H), 2,69-2,75 (m, 2H), 2,59 (s, 5H), 2,14 (s, 4H), 1,83-1,92 (m, 3H), 1,56-1,65 (m, 2H), 1,19-1,31 (m, 4H), 0,81-0,90 (m, 1H)

**Ví dụ 197**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 197A**

2-(1H-indol-5-yloxy)-N-(4-(1-(3-(tert-butyldimetylsilyloxy)propyl)piperidin-4-ylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 195A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 197B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 197A cho hợp chất ví dụ 195B trong ví dụ 195C. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,07 (bs, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,14 (d, , 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,02 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,46 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,16 (m, 6H), 1,97 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 198**

4-{4-[(4'-clo-4-morpholin-4-yl-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 198A**

tert-butyl 4-((4'-clo-4-hydroxybiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 125A cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 198B**

tert-butyl 4-((4'-clo-4-(triflometylsulfonyloxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 198A (3,0g), anhydrit triflometansulfonic (3,14g) trong hỗn hợp pyridin khan (50mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat. Pha hữu cơ

được rửa bằng nước, nước muối, làm khan trên natri sulfat khan và cô. Cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

**Ví dụ 198C**

tert-butyl 4-((4'-clo-4-morpholinobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Huyền phù chứa hợp chất thu được trong ví dụ 198B (500mg), morpholin (80mg), paladi (II) axetat (22mg), biphenyl-2-yldi-tert-butylphosphin (50mg) và xesi cacbonat (427mg) trong tetrahydrofuran khan (6mL) được gia nhiệt ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khan trên Natri sulfat khan, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh với 30-50% etyl axetat/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 198D**

4-(4'-clo-2-(piperazin-1-ylmetyl)biphenyl-4-yl)morpholin

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 198C cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

**Ví dụ 198E**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-4-morpholinobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 24F cho hợp chất ví dụ 20A và hợp chất ví dụ 198D cho hợp chất ví dụ 20C trong ví dụ 20D.

**Ví dụ 198F**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-4-morpholinobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 198E cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 198G**

4-{4-[(4'-clo-4-morpholin-4-yl-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 198F cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,26 (bs, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 7,02 (m, 6H), 6,73 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,30 (m, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,24 (m, 6H), 3,10 (m, 8H), 2,29 (m, 4H), 1,89 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

**Ví dụ 199**

4-[4-({4'-clo-3-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 199A**

tert-butyl 4-((4'-clo-3-hydroxybiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 1A bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 27C với Ví dụ 196A.

**Ví dụ 199B**

Tert-butyl 4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 199A (1,5g) trong N,N-dimetylformamit (20mL) được bổ sung 60% natri hydrua (0,96g). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và muối dimetylaminoetyl clorua clohydric (1,073g) được bổ sung vào. Sau khi hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm, bổ sung thêm 60% natri hydrit (0,596g) và muối dimetylaminoetyl clorua clohydric (1,073g) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm qua đêm, pha loãng với etyl axetat và rửa bằng nước, $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên $Na_2SO_4$, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 199C**

2-(4'-clo-2-(piperazin-1-ylmetyl)biphenyl-3-yloxy)-N,N-dimetyletanamin

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 199B (2g) trong diclometan (10mL) được bổ sung axit trifloaxetic (10mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và cô. Cặn được nạp lên cột C18, và rửa giải bằng 0-

50% axit trifloaxetic 0,1%/nước trong axetonitril. Hợp chất nêu ở đề mục này thu được là muối của axit trifloaxetic.

**Ví dụ 199D**

Etyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 175D bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175C bằng Ví dụ 199C.

**Ví dụ 199E**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 175E bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175D bằng Ví dụ 199D.

**Ví dụ 199F**

4-[4-({4'-clo-3-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 175F bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175E và hợp chất ví dụ 1F với Ví dụ 199E và hợp chất ví dụ 173C, lần lượt. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,13 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,06 (dd, 2H), 6,89-6,97 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,24 (dd, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,90 (dd, 2H), 3,53-3,73 (m, 2H), 3,22-3,32 (m, 4H), 2,93 (s, 6H), 2,34-2,46 (m, 7H), 2,29 (s, 5H), 1,97 (d, 2H), 1,73 (d, 2H), 1,41-1,62 (m, 4H).

**Ví dụ 201**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dietylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 201A**

4-(4-(dietylamino)xyclohexylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế $N^1$,$N^1$-dietylxyclohexan-1,4-diamin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 201B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dietylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 201A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ ppm 12,28 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,29-8,38 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,31-3,42 (m, 1H), 3,00-3,08 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,51 (q, 4H), 2,21-2,28 (m, 2H), 2,08-2,15 (m, 4H), 2,04 (d, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,81 (d, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,29-1,36 (m, 2H), 1,17-1,28 (m, 2H), 1,05 (t, 6H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 202**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dimetylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 202A**

4-(4-(dimetylamino)xyclohexylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế $N^1$,$N^1$-dimetylxyclohexan-1,4-diamin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 202B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dimetylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 202A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ ppm 12,45 (s, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,87 (d,

1H), 6,72-6,81 (m, 3H), 6,67 (d, 1H), 3,31-3,41 (m, 1H), 3,00-3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,25 (t, 2H), 2,20-2,25 (m, 1H), 2,10-2,16 (m, 4H), 2,00-2,07 (d, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,88 (d, 2H), 1,39 (t, 3H), 1,34 (d, 2H), 1,15-1,28 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 203**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dietylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 201A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 12,44 (s, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,73-6,81 (m, 3H), 6,67 (d, 1H), 3,32-3,40 (m, 1H), 2,99-3,06 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,52-2,60 (m, 1H), 2,49 (q, 4H), 2,25 (t, 2H), 2,09-2,16 (m, 4H), 2,04 (d, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,79 (d, 2H), 1,29-1,42 (m, 4H), 1,16-1,28 (m, 2H), 1,04 (t, 6H), 0,92-0,95 (m, 6H).

**Ví dụ 204**

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 204A**

Trans-4-(4-morpholinoxyclohexylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế trans-4-morpholinoxyclohexanamin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 204B**

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 204A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 12,45 (s, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,73-6,81

(m, 3H), 6,68 (d, 1H), 3,71-3,78 (m, 2H), 3,33-3,42 (m, 1H), 3,00-3,06 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,44-2,52 (m, 4H), 2,25 (t, 2H), 2,16-2,23 (m, 2H), 2,09-2,16 (m, 4H), 2,06 (d, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,86 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,17-1,35 (m, 6H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 205**

4-[4-({4'-clo-3-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 177 bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 1F bằng Ví dụ 199E và hợp chất ví dụ 21A, lần lượt. $^1$H NMR (500 MHz, diclometan-$d_2$) δ 8,70 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,24-7,35 (m, 5H), 7,15 (t, 1H), 6,90 (dd, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,95-3,02 (m, 4H), 2,66-2,80 (m, 4H), 2,30-2,35 (m, 4H), 2,24-2,29 (m, 9H), 2,15-2,23 (m, 2H), 2,05 (d, 2H), 1,63-1,73 (m, 2H)

**Ví dụ 206**

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 177 bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 1F bằng Ví dụ 175E và hợp chất ví dụ 21A, lần lượt. $^1$H NMR (400 MHz, diclometan-$d_2$) δ 8,70 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33 (t, 4H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,10-7,19 (m, 4H), 6,91 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,55-6,60 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,36 (q, 1H), 2,96-3,07 (m, 4H), 2,72-2,79 (m, 2H), 2,33-2,41 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,14-2,27 (m, 4H), 2,00-2,09 (m, 2H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

**Ví dụ 207**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(dimetylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-(aminometyl)-N,N-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-amin cho axit (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol, clohydric trong ví dụ 187B. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 8,84

(br s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,89 (dd, Hz, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,72-3,75 (m, 2H), 3,34-3,57 (m, 4H), 3,02 (br, 4H), 2,71 (br, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,16 (br s, 6H), 1,94 (br s, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 208**

N-({4-[(2-aminoxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 208A**

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế tert-butyl 2-aminoxyclohexylcarbamat cho (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol, axit clohydric trong ví dụ 187B.

**Ví dụ 208B**

N-({4-[(2-aminoxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ 208A (0,1g) trong dimetylsulfoxit (4mL) được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng (200°C, 1 giờ). Cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 có gradien là 30-70% axetonitril/0,1% trong nước. Các phân đoạn mong muốn được thu gom, và dung môi hữu cơ được loại từng phần trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thu được được xử lý bằng hỗn hợp dung dịch bão hòa $NaHCO_3$. Sau đó nó được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khan ($MgSO_4$), lọc, và cô để thu lấy hợp chất nêu ở đề mục này. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,02 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,30-7,34 (m, 4H), 6,98-7,06 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,64-3,70 (m, 1H), 2,93 (br, 4H), 2,71 (br, 2H), 2,14-2,16 (br s, 6H), 1,95 (br s, 2H), 1,67-1,73 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 209**

4-[4-({4'-clo-4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 209A**

Tert-butyl 4-((4'-clo-4-(3-(dimetylamino)prop-1-ynyl)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Huyền phù chứa hợp chất thu được trong ví dụ 198B (800mg), N,N-dimetylprop-2-yn-1-amin (373mg), đồng(I) iodua (57mg), tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0) (259mg), trietylamin (757mg) và tert-butyl amoni iodua (829mg) trong N,N-dimetylformamit khan (5mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khan trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng 0-3% metanol/diclometan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 209B**

3-(4'-clo-2-(piperazin-1-ylmetyl)biphenyl-4-yl)-N,N-dimetylprop-2-yn-1-amin

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 209A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

**Ví dụ 209C**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-4-(3-(dimetylamino)prop-1-ynyl)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 24F cho hợp chất ví dụ 20A và hợp chất ví dụ 209B cho hợp chất ví dụ 20C trong ví dụ 20D.

**Ví dụ 209D**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4'-clo-4-(3-(dimetylamino)prop-1-ynyl)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 209C cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 209E**

4-[4-({4'-clo-4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 209D cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,23 (bs, 1H), 8,57 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,43 (m, 5H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,27 (d, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,23 (m, 6H), 3,04 (m, 4H), 2,35 (s, 6H), 2,28 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

**Ví dụ 210**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(4,4,4-triflobutyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 210A**

3-nitro-4-(1-(4,4,4-triflobutyl)piperidin-4-ylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ 157B (600mg) được kết hợp với 1,1,1-triflo-4-iodobutan (595mg) và kali cacbonat (829mg) trong axetonitril (15mL). Phản ứng được gia nhiệt qua đêm đến 70°C. Phản ứng được cô, và sau đó được đưa vào ete và cô lại. Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

**Ví dụ 210B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(4,4,4-triflobutyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 210A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,20 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,54 (d,1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 1,24 (br s, 1H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 211**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[2-(4-hydroxy-1-metylpiperidin-4-yl)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-(2-aminoetyl)-1-metylpiperidin-4-ol cho (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol, axit clohydric trong ví dụ 187B. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,32-7,34 (m, 4H), 7,04 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,43-3,46 (m, 2H), 2,95-3,01 (br, 8H), 2,71 (br, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,12-2,16 (br s, 6H), 1,95 (br s, 2H), 1,77-1,80 (m, 2H), 1,67-1,71 (m, 4H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 212**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-(2-aminoetyl)-1-metylpiperidin-4-ol cho (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol, axit clohydric trong ví dụ 187B. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,16 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,87-3,90 (m, 2H), 3,20-3,24 (m, 2H), 3,04 (br, 4H), 2,73 (br, 2H), 2,11-2,17 (m, 5H), 1,95 (br s, 2H), 1,71-1,75 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 213**

4-(4-{[4'-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 213A**

4-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)etoxy)-4'-clobiphenyl-2-carbaldehyt

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 125A (0,5g), (2-bromoetoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (0,771g) và xesi cacbonat (1,4g) được tạo huyền phù trong N,N-dimetylformamit khan (5mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 70°C qua

đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khan trên Natri sulfat khan, lọc, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh với 0-5% etyl axetat/hexan.thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 213B**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)etoxy)-4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 213A cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 68B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 213C**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)etoxy)-4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 213B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 213D**

2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)etoxy)-4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 213C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 213E**

4-(4-{[4'-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 213D cho hợp chất ví dụ 195B trong ví dụ 195C. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,24 (m, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,73 (dd,

1H), 6,40 (d, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,82 (t, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,26 (m, 6H), 2,66 (m, 2H), 2,31 (m, 5H), 1,89 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

**Ví dụ 214**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(xyclopropylmetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 214A**

Tert-butyl 1-(xyclopropylmetyl)piperidin-4-ylcarbamat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế xyclopropancarbaldehyt cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và tert-butyl piperidin-4-ylcarbamat cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 214B**

1-(xyclopropylmetyl)piperidin-4-amin bis(2,2,2-trifloaxetat)

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 214A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

**Ví dụ 214C**

4-(1-(xyclopropylmetyl)piperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 214B cho 1-(2-Metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 214D**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(xyclopropylmetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 214C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 12,28 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,09 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,91 (d, 1H),

6,73 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,45-3,56 (m, 1H), 3,00-3,08 (m, 4H), 2,87 (d, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,19 (d, 4H), 2,09-2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 4H), 1,63-1,73 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,84-0,91 (m, 1H), 0,43-0,50 (m, 2H), 0,11 (q, H).

**Ví dụ 215**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 215A**

4-(4-metylpiperazin-1-ylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-metylpiperazin-1-amin cho (tetrahydropyran-4-yl)metanamin và hợp chất ví dụ 159C cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 215B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 215A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d$_6$) δ 11,21 (br s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,24 (m, 2H), 2,87 (m, 13H), 2,38 (s, 3H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H)

**Ví dụ 216**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(4,4,4-triflobutyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 210A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d$_6$) δ 11,13 (s, 1H), 10,89 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,22 (d,

1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (d,1H), 7,34 (m, 4H), 7,07 (m, 4H), 6,83 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 1,24 (br s, 1H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 217**

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 177 bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 1F bằng Ví dụ 175E và hợp chất ví dụ 174A, lần lượt. $^1$H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,21 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,43-7,56 (m, 5H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 4H), 7,10-7,16 (m, 2H), 6,94 (t, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,24 (dd, 2H), 2,80-3,02 (m, 10H), 2,28-2,39 (m, 5H), 2,14-2,24 (m, 2H), 1,16 (d, 3H).

**Ví dụ 218**

4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 218A**

2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-encarbaldehyt

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 18C cho hợp chất ví dụ 143C trong ví dụ 143D.

**Ví dụ 218B**

Tert-butyl 4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 218A cho hợp chất ví dụ 27C và tert-butyl 3-(hydroxymetyl)piperazin-1-carboxylat cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 218C**

(1-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-2-yl)metanol

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 218B cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

**Ví dụ 218D**

Etyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 218C cho hợp chất ví dụ 20C và hợp chất ví dụ 26A cho hợp chất ví dụ 20A trong ví dụ 20D.

**Ví dụ 218E**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 218D cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 218F**

4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 218E cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,07 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,45 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32-7,35 (m, 4H), 6,99-7,05 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,58-6,59 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,42-4,44 (m, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,10-3,25 (m, 6H), 3,00 (br, 2H), 2,58-2,69 (m, 6H), 1,82-2,01 (m, 6H), 1,70 (br, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 219**

4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 218E cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 173C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H

NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,11 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32-7,38 (m, 4H), 7,03-7,07 (m, 4H), 6,81 (dd,, 1H), 6,58-6,60 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,92 (dd, 2H), 3,71 (br s, 1H), 3,41-3,43 (m, 2H), 3,02-3,06 (m, 4H), 2,55-2,72 (m, 6H), 2,18-2,24 (m, 2H), 1,91-2,00 (m, 8H), 1,76-1,80 (m, 2H), 1,63-1,65 (m, 2H), 1,49-1,51 (m, 2H), 1,35-1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 220**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 215A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,14 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,12 (d, 1H), 2,92 (m, 10H), 2,71 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 221**

4-(4-{[4'-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 221A**

2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)etoxy)-4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 213C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 221B**

4-(4-{[4'-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 221A cho hợp chất ví dụ 195B trong ví dụ 195. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,12 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,21 (m, 1H),

7,06 (m, 4H), 6,90 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,23 (m, 2H), 4,84 (t, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,71 (m, 3H), 3,24 (m, 4H), 3,02 (m, 6H), 2,66 (m, 2H), 2,32 (m, 5H), 2,00 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

**Ví dụ 222**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 222A**

3-nitro-4-[3-(3-oxo-piperazin-1-yl)-propylamino]-benzensulfonamit

4-(3-Amino-propyl)-piperazin-2-on (3,45g) và trietylamin (5,18mL, 3,76g) được bổ sung vào 1,4-dioxan (100mL) và N,N-dimetylaxetamit (20mL) và trộn cho đến khi hòa tan. 4-Clo-3-nitrobenzensulfonamit (4,00g) được bổ sung vào, và hỗn hợp được gia nhiệt đến 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm mát và dung môi được cất loại trong điều kiện chân không. Nguyên liệu được tinh chế bằng cách tái kết tinh từ 20% metanol trong diclometan sau đó rửa chất rắn tái kết tinh bằng 10% metanol trong diclometan sau đó rửa bằng 100% diclometan.

**Ví dụ 222B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 222A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,16 (br s, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,07-7,01 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,65, (d, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,43 (q, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,95 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (br s, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 223**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 222A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,24 (br s, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,29-6,23 (m, 2H), 3,43 (q, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,96 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (br s, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 224**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 224A**

2-clo-5-hydroxyxyclohex-1-encarbaldehyt

Phospho oxyclorua(4,08mL) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit lạnh (20mL) (-10°C). Nhiệt độ được duy trì dưới 0°C. Tiếp tục khuấy thêm trong 30 phút trước khi bổ sung 4-(tert-butyldimetylsilyloxy)xyclohexanon (10g). Hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi nó được pha loãng bằng etyl axetat (300mL) và rửa bằng nước (3x), nước muối và làm khan trên $Na_2SO_4$. Sau khi lọc và cô, sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

**Ví dụ 224B**

2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-encarbaldehyt

Vào Hỗn hợp bao gồm axit 4-clophenylboronic (6,88g), hợp chất ví dụ 224A (4,65g), paladi(II) axetat (131mg), $K_2CO_3$ (18,24g) và tetrabutylamoni bromua (14,18g) được bổ sung vào nước (200mL). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 4 giờ, làm lạnh, và pha loãng với etyl axetat (400mL) và rửa bằng nước (3x) và nước muối và làm khan trên $Na_2SO_4$. Sau khi lọc và cô, cặn được nạp lên cột và rửa giải bằng 5-20% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 224C**

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 224B (0,8g) và hợp chất ví dụ 150A (1,2g) trong diclometan (20mL) được bổ sung natri triaxetoxy bo hydrua (1,2g). Hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (200mL) và rửa bằng NaOH 2%, nước và nước muối. Sau khi làm khan trên $Na_2SO_4$, dung môi được làm bay hơi trong điều kiện chân không và cặn được nạp lên cột và rửa giải bằng 5-10% metanol trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 224D**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 224C (1,78g) trong tetrahydrofuran (30mL), metanol (10mL) và nước (10mL) được bổ sung $LiOH \cdot H_2O$ (0,262g). Hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp sau đó được trung hòa bằng dung dịch HCl 5% và chiết bằng etyl axetat (3 lần) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khan trên $Na_2SO_4$. Làm bay hơi dung môi thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 224E**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 224D cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1H$ NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,08 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,04 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,03 (m, 7H), 2,68 (m, 3H), 2,41 (m, 4H), 2,17 (m, 7H), 2,00 (m, 3H), 1,71 (m, 3H).

**Ví dụ 225**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 224D cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 173C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,07 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,90 (dd, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,01 (m, 8H), 2,71 (m, 6H), 2,56 (m, 8H), 2,19 (m, 4H), 1,94 (m, 3H), 1,56 (m, 3H).

**Ví dụ 226**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 224D cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 174A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,13 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,53 (t, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,09 (m, 3H), 6,83 (dd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,81 (m, 12H), 2,27 (m, 12H), 1,79 (m, 4H).

**Ví dụ 227**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 227A**

4-(1-indan-2-yl-piperidin-4-ylamino)-3-nitro-benzensulfonamit

2-Aminoindan (12,84g) và trietylamin (15,04mL, 10,92g) được bổ sung vào 1,4-dioxan (150mL) và hỗn hợp được khuấy cho đến các chất rắn được hòa tan. 4-Clo-3-nitrobenzensulfonamit (12,77g) được bổ sung vào, và hỗn hợp được gia nhiệt đến 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm mát và chất kết tủa trong chân không được lọc, rửa bằng 20% metanol trong diclometan, và rửa bằng 100% diclometan.

**Ví dụ 227B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 227A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,20 (br s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 3H), 6,95 (t, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,24 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,18-2,80 (m, 13H), 2,72 (br s, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,03 (m, 2H), 1,95 (br s, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 228**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 227A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,12 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,41-7,31 (m, 4H), 7,22 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 3H), 7,07-7,01 (m, 3H), 6,83 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,37 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,16-2,82 (m, 13H), 2,71 (br s, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,95 (br s, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 229**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(1-morpholin-4-ylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (1-morpholinoxyclohexyl)metanamin cho (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol, axit clohydric trong ví dụ 187B. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,19 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H),

3,60 (s, 4H), 3,42-3,43 (m, 2H), 3,01 (br s, 4H), 2,72 (br s, 2H), 2,57 (br s, 4H), 2,12-2,16 (m, 7H), 1,94 (br s, 2H), 1,46-1,60 (m, 12H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 230**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-2-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 230A**

tert-butyl 1-(thiazol-2-ylmetyl)piperidin-4-ylcarbamat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế thiazol-2-carbaldehyt cho hợp chất ví dụ 27C và tert-butyl piperidin-4-ylcarbamat cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 230B**

1-(thiazol-2-ylmetyl)piperidin-4-amin

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 230A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

**Ví dụ 230C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-2-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 230B cho (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol, axit clohydric trong ví dụ 187B. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,14 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,01 (s, 4H), 2,91-2,96 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,12-2,17 (m, 6H), 1,95-1,99 (m, 4H), 1,47-1,51 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 231**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 231A**

tert-butyl 1-(thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-ylcarbamat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế thiazol-4-carbaldehyt cho hợp chất ví dụ 27C và tert-butyl piperidin-4-ylcarbamat cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 231B**

1-(thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-amin

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 231A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

**Ví dụ 231C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 231B cho (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol, axit clohydric trong ví dụ 187B. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,11 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33-7,38 (m, 4H), 7,13 (d, 2H), 7,03-7,07 (m, 3H), 6,79 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,99 (s, 4H), 2,89-2,94 (m, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,12-2,17 (m, 6H), 1,95-1,99 (m, 4H), 1,47-1,51 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 232**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (4-(aminometyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol cho (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-

3-ol, axit clohydric trong ví dụ 187B. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 9,10 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,22 (t, 1H), 3,51-3,62 (m, 6H), 3,19 (d, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,12-2,17 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,45-1,49 (m, 4H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 233**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 233A**

4-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-(4-aminopiperazin-1-yl)etanol cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 233B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 233A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,15 (s, 1H), 9,17 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,95 (m, 10H), 2,71 (s, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H)

**Ví dụ 234**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(3S)-1-metylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 234A**

(S)-tert-butyl 1-metylpyrolidin-3-ylcarbamat

Hỗn hợp bao gồm (S)-tert-butyl 1-metylpyrolidin-3-ylcarbamat (438mg) trong metanol (10mL) được bổ sung vào hỗn hợp formaldehyt 37% trong nước (0,53mL) và natri bo hydrua (267mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cô. Cặn được hòa tan trong cloroform (15mL), rửa bằng nước muối và dung dịch $NaHCO_3$, làm khan trên $MgSO_4$, lọc và cô. Hợp chất nêu ở đề mục này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

**Ví dụ 234B**

(S)-1-metylpyrolidin-3-amin

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 234A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

**Ví dụ 234C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(3S)-1-metylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 234B cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 310B cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 10,98 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,29 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,14 (br s, 1H), 2,93 (m, 4H), 2,71 (m, 4H), 2,33 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,24 (br s, 1H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 235**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(3-flopropyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 235A**

4-(1-(3-flopropyl)piperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 1-flo-3-iodopropan cho 1,1,1-triflo-4-iodobutan trong ví dụ 210A.

**Ví dụ 235B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(3-flopropyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 235A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,12 (s, 1H), 10,89 (br s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,152 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (d,1H), 7,34 (m, 4H), 7,03 (m, 4H), 6,83 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,71 (br s, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 5H), 1,83 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (br s, 1H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 236**

4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 218E cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,17-3,25 (m, 8H), 2,76 (br s, 2H), 2,58 (br s, 2H), 1,89-2,01 (m, 6H), 1,80 (br, 2H), 1,29-1,38 (m, 2H), 0,91 (s, 6H).

**Ví dụ 237**

N-[(4-{[(4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 237A**

4-((4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-(aminometyl)tetrahydro-2H-pyran-4-amin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 237B**

N-[(4-{[(4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 218E cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 237A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,46 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,51-8,55 (m, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,32-7,43 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,81-3,82 (m, 2H), 3,70-3,72 (m, 4H), 3,10 (br s, 2H), 2,02-2,09 (m, 2H), 1,60-1,85 (m, 2H), 1,66-1,73 (m, 2H), 1,35-1,38 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 238**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 1-(aminometyl)xyclohexanol cho (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol, axit clohydric trong ví dụ 187B. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 2H), 8,69 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,80 (dd, , 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,12-2,18 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,54-1,58 (m, 4H), 1,36-1,43 (m, 7H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 239**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 179A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H

NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ□ 11,25 (s, 2H), 8,57 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,97 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,26 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H)

**Ví dụ 240**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 240A**

4-(4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin và 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 240B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 240A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d$_6$) δ 11,14 (s, 2H), 8,63 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,33-7,34 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,04 (t, 1H), 3,67-3,72 (m, 4H), 3,56 (t, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,72 (br, 2H), 2,12-2,16 (m, 6H), 1,94-2,01 (m, 3H), 1,81-1,85 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 1,24 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 241**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 240A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26 C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,26 (s, 2H), 8,55 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27-7,29 (m, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,99 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,04 (t, 1H), 3,67-3,72 (m, 4H), 3,56 (t, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,12-2,17 (m, 6H), 1,95-2,01 (m, 5H), 1,80-1,85 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,24 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 242**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-hydroxy-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-amino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etanol cho (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol, axit clohydric trong ví dụ 187B. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,18 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,03 (t, 1H), 3,83-3,87 (m, 2H), 3,56-3,73 (m, 4H), 3,26 (t, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,12-2,17 (br s, 4H), 1,58-1,62 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 243**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-({1-[2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl]piperidin-4-yl}amino)phenyl]sulfonyl}benzamit

**Ví dụ 243A**

4-(1-(2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl)piperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 1-(2-bromoetyl)-1H-pyrazol cho 1,1,1-triflo-4-iodobutan trong ví dụ 210A. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng, hợp chất nêu ở đề mục này được thu lấy bằng cách lọc huyền phù ete.

**Ví dụ 243B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-({1-[2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl]piperidin-4-yl}amino)phenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 243A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,25 (br s, 1H), 11,14 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,22 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,65 (br s, 1H), 3,02 (m, 4H), 2,78 (m, 6H), 2,27 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,94 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,23 (br s, 1H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 244**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26 C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,26 (s, 2H), 8,61 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,04 (t, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,25-3,31 (m, 6H), 3,05 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,14-2,18 (m, 6H), 1,87-1,90 (m, 2H), 1,61-1,63 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 245**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(metylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

**Ví dụ 245A**

4-(metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế metanamin cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 245B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(metylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 245A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,12 (m, 2H), 8,54 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,06 (m, 3H), 6,85 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,96 (d, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H)

**Ví dụ 246**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[4-(metylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 245A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,32 (br s, 1H), 11,20 (br s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,94 (t, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,25 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,97 (d, 3H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 247**

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175E cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500 MHz, PYRIDIN-d$_5$) δ ppm 12,45 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 8,96 (t, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,35 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,61 (d, 1H), 3,78 (t, 4H), 3,41 (q, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,34 (m, 6H), 2,24 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,15 (d, 3H).

**Ví dụ 248**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 224D cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,11 (m, 4H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,28 (m, 6H), 3,03 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,18 (m, 3H), 1,87 (m, 3H), 1,53 (m, 5H), 1,26 (m, 7H).

**Ví dụ 249**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-morpholin-4-ylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 249A**

8-clo-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-7-carbaldehyt

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-on cho 4-(tert-butyldimetylsilyloxy)xyclohexanon trong ví dụ 224A.

**Ví dụ 249B**

8-(4-clophenyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-7-carbaldehyt

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 249A cho hợp chất ví dụ 224A trong ví dụ 224B.

**Ví dụ 249C**

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((8-(4-clophenyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 249B cho hợp chất ví dụ 224B trong ví dụ 224C.

**Ví dụ 249D**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((8-(4-clophenyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 249C cho hợp chất ví dụ 224C trong ví dụ 224D.

**Ví dụ 249E**

2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((8-(4-clophenyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-7-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 249D cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 249F**

2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5-oxoxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 249E (20mg) và pyridini p-toluensulfonat (16,8mg) trong axeton/$H_2O$ (1:1, 3mL) được gia nhiệt trong lò vi sóng đến 135°C trong 8 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (100mL), rửa bằng nước và nước muối, và làm khan trên $Na_2SO_4$. Lọc và bốc hơi dung môi thu được sản phẩm.

**Ví dụ 249G**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-morpholin-4-ylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 249F (120mg) trong diclometan (2mL) và metanol (0,5mL) được bổ sung morpholin (37mg) và phức 2-picolin boran (15,04mg). Hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp sau đó được pha loãng với diclometan (200mL) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$, nước, và nước muối, và làm khan trên $Na_2SO_4$. Cặn sau khi bốc hơi dung môi, được hòa tan trong diclometan và sắc ký với 0-10% $NH_3$ 7N trong 5% metanol trong diclometan thu được hợp chất nêu ở đề mục này. $^1H$ NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,15 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,58 (m, 5H), 3,01 (m, 5H), 2,63 (m, 6H), 2,10 (m, 14H), 1,61 (m, 3H), 1,26 (m, 3H).

**Ví dụ 250**

N-[(4-{[(1-aminoxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 1-(aminometyl)xyclohexanamin, axit 2-clohydric (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol, axit clohydric trong ví dụ 187B. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,04 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,31-7,34 (m, 4H), 6,99-7,08 (m, 4H), 6,73 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,55 (d, 2H), 2,94 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,14-2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,50-1,64 (m, 8H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 251**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 1-(2-aminoetyl)pyrolidin-2-on cho (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol, axit clohydric trong ví dụ 187B. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 8,58-8,60 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,11-2,18 (m, 8H), 1,94 (s, 2H), 1,83-1,90 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 252**

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 252A**

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-(1-(4'-clobiphenyl-2-yl)etyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như mô tả trong ví dụ 175D bằng cách thay thế etyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-flobenzoat với Ví dụ 26A.

**Ví dụ 252B**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-(1-(4'-clobiphenyl-2-yl)etyl)piperazin-1-yl)benzoic

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175E bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175D bằng Ví dụ 252A.

**Ví dụ 252C**

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175F bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175E bằng Ví dụ 252B. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,20 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,35-7,41 (m, 3H), 7,25-7,29 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,08-7,13 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,22-3,32 (m, 4H), 3,00 (s, 4H), 2,33 (s, 2H), 2,18 (s, 2H), 1,84-1,95 (m, 1H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,21-1,31 (m, 3H), 1,16 (d, 3H).

**Ví dụ 253**

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 253A**

1-(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)etanol

Bổ sung metylmagie clorua (3M trong tetrahydrofuran, 7,08mL) từ từ vào Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 218A (3,52g) trong tetrahydrofuran (30mL) ở-78°C. Sau khi bổ sung vào xong, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 30 phút và bổ sung nước đá. chiết hỗn hợp thu được bằng diclometan và làm khan lớp hữu cơ qua $Na_2SO_4$ và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng diclometan 0-100% trong hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 253B**

1-(2-(4-clophenyl)-4, 4-dimetylxyclohex-1-enyl)etanon

Bổ sung từ từ Dess-Martin Periodinan (2,457g) vào hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 253A (1,18g) trong diclometan (20ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và pha loãng bằng ete. Rửa hỗn hợp thu được bằng dung dịch NaOH và nước. Làm khan lớp hữu cơ qua $Na_2SO_4$ và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-100% diclometan trong hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 253C**

tert-butyl 4-(1-(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)etyl)piperazin-1-carboxylat

Xử lý hợp chất của Ví dụ 253B (2,06g) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat (2,92g) bằng titan(IV) isopropoxit (4,59mL) ở nhiệt độ xung quanh trong 24 giờ. Bổ sung natri xyanobohydrua (0,493g) trong metanol (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm và bổ sung dung dịch NaOH. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (300mL). Lọc bỏ kết tủa và rửa bằng etyl axetat. Tách lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khan qua $Na_2SO_4$, lọc, và cô đặc. Hòa tan phần cặn trong diclometan và nạp lên trên cột silicagel, rửa giải bằng 0-25% etyl axetat trong diclometan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 253D**

1-(1-(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)etyl)piperazin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175C bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175B bằng Ví dụ 253C.

**Ví dụ 253E**

Etyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-(1-(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)etyl)piperazin-1-yl)benzoat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175D bằng cách thay thế etyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-flobenzoat và hợp chất ví dụ 175C tương ứng bằng Ví dụ 26A và hợp chất ví dụ 253D.

**Ví dụ 253F**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-(1-(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)etyl)piperazin-1-yl)benzoic

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175E bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175D bằng Ví dụ 253E.

**Ví dụ 253G**

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 177 bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C bằng Ví dụ 253F. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,18 (s, 2H), 8,62 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,22-3,31 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,57-2,73 (m, 1H),

2,23 (s, 4H), 1,78-2,15 (m, 5H), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,32-1,42 (m, 2H), 1,19-1,31 (m, 2H), 1,01 (d, 3H), 0,91 (d, 6H).

**Ví dụ 254**

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175F bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175E và hợp chất ví dụ 1F bằng Ví dụ 253F và hợp chất ví dụ 174A. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,15 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,12 (d, 1H), 2,81-3,04 (m, 10H), 2,58-2,67 (m, 1H), 2,29-2,45 (m, 5H), 2,15-2,28 (m, 4H), 1,92-2,13 (m, 3H), 1,82 (d, 1H), 1,29-1,41 (m, 2H), 1,00 (d, 3H), 0,91 (d, 6H).

**Ví dụ 255**

4-{4-[(1R)-1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Thu hợp chất nêu ở đề mục này bằng cách tách hỗn hợp raxemic của Ví dụ 175F trên HPLC không đối xứng. $^1$H NMR (500 MHz, diMetysulfoxit-d$_6$) δ 11,31 (1H, s), 11,25 (1H, s), 8,62 (1H, t), 8,50 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 7,53 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,37 (1H, t), 7,24-7,31 (4H, m), 7,17 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 7,07 (1H, d), 6,96 (1H, t), 6,69 (1H, dd), 6,42 (1H, d), 6,26 (2H, s), 3,85 (2H, dd), 3,21-3,33 (5H, m), 3,01 (4H, s), 2,29-2,39 (2H, m), 2,15-2,22 (2H, m), 1,83-1,94 (1H, m), 1,57-1,68 (2H, m), 1,22-1,31 (2H, m), 1,17 (3H, d).

**Ví dụ 256**

4-{4-[(1S)-1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Thu hợp chất nêu ở đề mục này bằng cách tách hỗn hợp raxemic của Ví dụ 175F trên HPLC không đối xứng. $^1$H NMR (500 MHz, diMetysulfoxit-d$_6$) δ 11,31 (1H, s), 11,25 (1H, s), 8,62 (1H, t), 8,50 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 7,53 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,37 (1H, t), 7,24-7,31 (4H, m), 7,17 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 7,07 (1H, d), 6,96 (1H, t), 6,69 (1H, dd), 6,42 (1H, d), 6,26 (2H, s), 3,85 (2H, dd), 3,21-3,33 (5H, m), 3,01 (4H, s), 2,29-2,39 (2H, m), 2,15-2,22 (2H, m), 1,83-1,94 (1H, m), 1,57-1,68 (2H, m), 1,22-1,31 (2H, m), 1,17 (3H, d).

**Ví dụ 257**

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175F bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175E và hợp chất ví dụ 1F bằng Ví dụ 253F và hợp chất ví dụ 7A. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 8,79 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,60 (t, 4H), 3,43 (q, 2H), 3,01 (s, 4H), 2,63 (d, 1H), 2,33-2,47 (m, 6H), 2,22 (d, 4H), 1,94-2,15 (m, 3H), 1,75-1,86 (m, 3H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,00 (d, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

**Ví dụ 258**

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175F bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175E và hợp chất ví dụ 1F bằng Ví dụ 253F và hợp chất ví dụ 173C. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,12 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32-7,40 (m, 4H), 6,99-7,12 (m, 4H), 6,81 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,92 (dd, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,26-3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,77 (s, 1H), 2,54-2,66 (m, 3H), 2,15-2,30 (m, 4H), 1,94-2,14 (m, 5H), 1,73-1,87 (m, 3H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,44-1,54 (m, 2H), 1,31-1,40 (m, 2H), 1,00 (d, 3H), 0,91 (d, 2H).

**Ví dụ 259**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(xyclohexylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 259A**

4-(xyclohexylmetylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế xyclohexylmetylamin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 259B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(xyclohexylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 259A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,10 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32, (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 3,18 (t, 2H), 2,96 (br m, 4H), 2,65 (d, 2H), 2,06 (br m, 6H), 1,87 (s, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,30 (t, 2H), 1,11 (m, 2H), 0,91 (m, 3H), 0,85 (s, 6H).

**Ví dụ 260**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(morpholin-4-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

**Ví dụ 260A**

4-(morpholinoamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế morpholin-4-amin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 260B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(morpholin-4-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 260A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-d5) δ 9,28 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,09 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,74 (d, 2H), 3,00-3,08 (m, 4H), 2,89 (d, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,24 (t, 2H), 2,08-2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 261**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175F bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175E và hợp chất ví dụ 1F tương ứng bằng Ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 180A. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 2H), 8,45-8,70 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,23-3,38 (m, 3H), 3,18 (dd, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,07-2,21 (m,

6H), 1,79-1,96 (m, 4H), 1,57-1,64 (m, 1H), 1,41-1,51 (m, 1H), 1,37 (t, 2H), 1,22-1,33 (m, 1H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 262**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[4-(morpholin-4-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 260A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-d5) δ 12,45 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,17 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,05-7,13 (m, 3H), 6,71-6,81 (m, 3H), 6,67 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,61-3,78 (m, 2H), 2,99-3,08 (m, 4H), 2,89 (d, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,08-2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 263**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)phenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế tetrahydro-2H-pyran-4-amin, axit clohydric cho (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol, axit clohydric trong ví dụ 187B. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,15 (s, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37-7,40 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,22 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,85-3,87 (m, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,11-2,16 (m, 7H), 1,87-1,93 (m 4H), 1,58-1,62 (m, 2H), 1,36 (t, 2H), 0,90 (s, 6H).

**Ví dụ 264**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (3-metyloxetan-3-yl)metanamin cho (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol, axit clohydric trong ví dụ 187B. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,14 (s, 2H), 8,67 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,12-7,14 (m, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,44 (d, 2H), 4,30

(d, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,01 (s, 4H), 2,70 (s, 2H), 2,11-2,15 (m, 7H), 1,93 (s 3H), 1,36 (t, 2H), 0,90 (s, 6H).

**Ví dụ 265**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metoxyxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-metoxyxyclohexanamin cho (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol, axit clohydric trong ví dụ 187B. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,16 (s, 2H), 8,83 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,24-3,25 (m, 5H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,14-2,17 (m, 8H), 1,92 (m 3H), 1,63-1,65 (m,2 H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 266**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzen sulfonamit và 4-(3-aminopropyl)thiomorpholin-1,1-dioxit cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,16 (s, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,89 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,78 (t, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 267**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxopiperidin-1-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzen sulfonamit và 1-(2-aminoetyl)piperidin-2-on cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,12 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,52

(m, 4H), 3,28 (t, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,17 (m, 8H), 1,94 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 268**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzen sulfonamit và 1-(2-aminoetyl)-2-imidazolidon cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 6,15 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,14 (m, 6H), 1,93 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 269**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(2-pyridin-4-yletyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-(2-aminoetyl)pyridin cho 1-(2-metoxyetyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A, ngoại trừ nguyên liệu được tinh chế bằng HPLC điều chế trên cột Phenomenex Luna C8(2) 5um 100Å AXIA (30mm × 75mm). Gradien axetonitril và sử dụng axit trifloaxetic 0,1% trong nước, với tốc độ dòng là 50mL/phút (0-0,5 phút 10% axetonitril, 0,5-6,0 phút gradien tuyến tính 10-100% axetonitril, 6,0-7,0 phút 100% axetonitril, 7,0-8,0 phút gradien tuyến tính 100-10% axetonitril) để phân tách hợp chất nêu ở đề mục này là muối của axit bis trifloaxetic. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,45 (br s, 1H), 11,18 (br s, 1H), 8,77 (d, 2H), 8,61 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,43-7,37 (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,77 (q, 2H), 3,68-3,54 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,45 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 270**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-morpholin-4-yl-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit và morpholin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A, ngoại trừ nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng cột C18, 250 x 50mm, 10µ, và rửa giải bằng gradien 20-100% $CH_3CN$ với axit trifloaxetic 0,1% trong nước, thu được hợp chất nêu ở đề mục này là muối của axit trifloaxetat. Hòa tan muối này trong diclometan (6mL) và rửa bằng 50% nước $NaHCO_3$. Làm khan lớp hữu cơ qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, và cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này. $^1H$ NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,69 (t, 4H), 3,13 (t, 4H), 3,03 (br s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,19 (br s, 4H), 2,14 (br t, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 271**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(4-metoxypiperidin-1-yl)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit và 4-metoxy-piperidin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A, ngoại trừ nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng cột C18, 250 x 50mm, 10µ, và rửa giải bằng gradien 20-100% $CH_3CN$ với axit trifloaxetic 0,1% trong nước, thu được sản phẩm là muối của axit trifloaxetat. Hòa tan muối này trong diclometan (6mL) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$50%. Làm khan lớp hữu cơ qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, và cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này. $^1H$ NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,00 (m, 6H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (br s, 4H), 2,13 (br t, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 272**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-pyrolidin-1-ylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế pyrolidin cho morpholin trong ví dụ 249G. $^1H$ NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,04 (s, 1H), 8,44 (d, 1H),

8,42 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,83 (m, 3H), 3,06 (m, 15H), 2,23 (m, 6H), 1,84 (m, 6H), 1,62 (m, 4H), 1,24 (m, 3H).

**Ví dụ 273**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(3-oxopiperazin-1-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 273A**

3-nitro-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-etylamino]-benzensulfonamit

Bổ sung 4-(2-amino-etyl)-piperazin-2-on (5,51g) và trietylamin (9,07mL, 6,59g) vào 1,4-dioxan (100mL), N,N-dimetylaxetamit (20mL), và nước (10mL) và trộn cho tới khi hòa tan. Bổ sung 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (7,00g), và gia nhiệt hỗn hợp này đến 90°C trong 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này và loại bỏ dung môi dưới chân không. Tinh chế nguyên liệu thô này bằng cách tái kết tinh từ 20% metanol trong diclometan kèm rửa sau đó chất rắn được tái kết tinh này bằng 10% metanol trong diclometan sau đó rửa bằng 100% diclometan.

**Ví dụ 273B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(3-oxopiperazin-1-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 273A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,15 (br s, 1H), 8,73 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,06-7,01 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,48 (q, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,04 (m, 6H), 2,72 (br s, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,16 (m, 8H), 1,95 (br s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 274**

4-[4-({4'-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 125D cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 174A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H

NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,62 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 9,55 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,55 (m, 5H), 7,35 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,53 (m, 8H), 3,30 (m, 8H), 3,23 (m, 4H), 2,90 (s, 6H), 2,84 (s, 3H).

**Ví dụ 275**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzen sulfonamit và (1,1-dioxidotetrahydrothien-3-yl)metylamin hydroclorua cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 8,72 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,55 (t, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,05 (m, 5H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

**Ví dụ 276**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzen sulfonamit và 1,1-dioxidotetrahydrothien-3ylamin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,20 (bs, 1H), 11,15 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

**Ví dụ 277**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-(triflometyl)phenyl]sulfonyl}benzamit

**Ví dụ 277A**

4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-(triflometyl)benzensulfonamit

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 4-flo-3-(triflometyl)benzensulfonamit (1,056g), (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin (0,5g) và N,N-diisopropyletylamin ( 1,68g) trong dung dịch dimetylsulfoxit ( 15mL) khan ở 90°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khan qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 277B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-(triflometyl)phenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 277A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11, 22 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 278**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)etyl]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất của Ví dụ 187A (0,079g), dixyclohexyl(2',6'-dimetoxybiphenyl-2-yl)phosphin (0,016g), và paladi axetat (0,0045g) trong tetrahydrofuran (1mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Bổ sung vào hỗn hợp này (2-(1,3-dioxolan-2-yl)etyl)kẽm(II) bromua (0,6mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Loại bỏ dung môi, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo. Gom các phân đoạn mong muốn, và loại bỏ một phần dung môi hữu cơ. Xử lý hỗn hợp thu được bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết bằng etyl axetat, làm khan qua $MgSO_4$, lọc, và cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,14 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,33-7,39 (m, 4H), 7,08 (br s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,85 (t, 1H), 3,87-3,89 (m, 2H), 3,76-3,79 (m, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,91-2,94 (m, 2H), 2,11-2,15 (m, 4H), 1,88-1,91 (s, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 279**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit

**Ví dụ 279A**

3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzensulfonamit

Xử lý (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (2,0g) trong tetrahydrofuran (20mL) bằng NaH 60% (1,377g). Khuấy hỗn hợp này trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung vào hỗn hợp này cẩn thận từng phần 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (2,84g). Khuấy phản ứng trong 2 giờ nữa. Rót hỗn hợp này vào trong nước, trung hòa bằng 10% HCl, và chiết bằng etyl axetat ba lần. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khan qua $MgSO_4$, lọc, và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng 20%-60% etyl axetat trong hexan.

**Ví dụ 279B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 279A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,16 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38-7,41 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,08 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,12-2,22 (m, 4H), 1,95 (br s, 2H), 1,64 (dd, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 280**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(3-oxopiperazin-1-yl)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 273A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,24 (br s, 1H), 8,72 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,28-6,23 (m, 2H), 3,48 (q, 2H), 3,17 (m, 2H),

3,04 (m, 6H), 2,70 (br s, 2H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,16 (m, 8H), 1,95 (br s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 281**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metyl-5-oxopyrolidin-3-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit và 4-amino-1-metylpyrolidin-2-on hydroclorua cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A, ngoại trừ nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng cột C18, 250 x 50mm, 10µ, và rửa giải bằng gradien $CH_3CN$ 20-100% với axit trifloaxetic 0,1% trong nước, thu được sản phẩm là muối của axit trifloaxetat. Hòa tan muối này trong diclometan (6mL) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ 50%. Làm khan lớp hữu cơ qua $Na_2SO_4$ khan, lọc, và cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này. $^1H$ NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,14 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,34 (br d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,83 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,02 (br s, 4H), 2,81 (dd, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,40 (dd, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 282**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit và 5-amino-1-metylpiperidin-2-on hydroclorua cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A, ngoại trừ nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng cột C18, 250 x 50mm, 10µ, và rửa giải bằng gradien 20-100% $CH_3CN$ với axit trifloaxetic 0,1% trong nước, thu được sản phẩm là muối của axit trifloaxetat. Hòa tan muối này trong diclometan (6mL) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$50%. Làm khan lớp hữu cơ qua $Na_2SO_4$ khan và cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này. $^1H$ NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,16 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,31 (br d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,22 (m, 1H),

3,57 (dd, 1H), 3,02 (br s, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,72 (s, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 283**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(piperidin-1-ylamino)phenyl]sulfonyl}benzamit

**Ví dụ 283A**

3-nitro-4-(piperidin-1-ylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế piperidin-1-amin cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 283B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(piperidin-1-ylamino)phenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 283A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,27 (brs, 1H), 11,33 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,52 (t, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,28 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,78 (m, 6H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,67 (m, 6H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 284**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(piperidin-1-ylamino)phenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 283A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,28 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,07 (m, 3H), 6,82 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,75 (m, 6H), 2,16 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 285**

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 285A**

4-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carbaldehyt

4-Bromo-1-metyl-1H-pyrazol-5-carbaldehyt (0,500g), axit 4-clophenylboronic (0,455g), tetrabutylamoni bromua (0,853g), kali cacbonat (0,914g) và paladi axetat (0,030g) được khuấy cùng nhau trong 5mL nước và gia nhiệt đến 45°C. Sau khi khuấy trong 2,5 giờ, pha loãng phản ứng bằng etyl axetat (75mL) và rửa bằng nước (25mL), nước muối (50mL), làm khô qua magie sulfat, lọc và cô đặc thu được nguyên liệu thô. Sắc ký chất rắn qua silicagel (SF40-80) được rửa giải sử dụng gradien từ 5% đến 25% etyl axetat/hexan trong 30 phút.

**Ví dụ 285B**

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 285A cho 4'-clobiphenyl-2 carboxaldehyt và metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 285C**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 285B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 285D**

2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 285C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300 MHz, CDCL3) δ 10,30 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 – 7,22 (m, 6H), 6,97 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,53 (d, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,33 – 3,19 (m, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,38 (s, 4H), 1,98 (d, 1H), 1,72 (s, 2H), 1,52 – 1,33 (m, 2H).

**Ví dụ 286**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 286A**

4-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (3-metyloxetan-3-yl)metanol cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 279A.

**Ví dụ 286B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 286A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,08 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,91 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,36 (m, 5H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 287**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 287A**

3-nitro-4-((tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)metanamin, hydroclorua cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 287B**

3-nitro-4-((1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)metylamino)benzensulfonamit

Tạo huyền phù chứa hợp chất của Ví dụ 287A (150mg) trong metanol (5mL). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 0°C, sau đó bổ sung Oxone® (220mg) trong nước (3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lọc kết tủa và rửa bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ và nước. Làm khô chất rắn này trong bình chân không qua đêm, và được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

**Ví dụ 287C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 287B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 1H),

8,69 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,05 (m, 6H), 2,73 (m, 2H), 2,11 (m, 8H), 1,95 (m, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,90 (s, 6H).

**Ví dụ 288**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1,3-thiazol-5-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế thiazol-5-ylmetanamin, axit clohydric cho (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol, axit clohydric trong ví dụ 187B. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,18 (s, 2H), 9,13 (t, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,39-7,42 (, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,91 (d, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,12-2,18 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 289**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 279A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,25 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33-7,38 (m, 3H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,27-6,29 (m, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,24 (br s, 2H), 2,12-2,16 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,65 (dd, 2H), 1,37-1,40 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 290**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 290A**

2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-encarbaldehyt

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 253B bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 253A bằng Ví dụ 19C.

**Ví dụ 290B**

tert-butyl 4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 1A bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 27C bằng Ví dụ 290A.

**Ví dụ 290C**

1-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 1B bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1A bằng Ví dụ 290B.

**Ví dụ 290D**

Etyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 20D bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 20A và hợp chất ví dụ 20C tương ứng bằng Ví dụ 26A và hợp chất ví dụ 290C.

**Ví dụ 290E**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 1E bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1D bằng Ví dụ 290D.

**Ví dụ 290F**

2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175F bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175E bằng Ví dụ 290E. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 2H), 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,07 (d, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,23-3,31 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,68 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,85-1,95 (m, 3H), 1,61 (d, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,20-1,30 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 291**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(2-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 291A**

3-nitro-4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylamino)benzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 1F bằng cách thay thế (tetrahydropyran-4-yl)metylamin bằng 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etanamin.

**Ví dụ 291B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(2-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175F bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175E và hợp chất ví dụ 1F tương ứng bằng Ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 291A. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,16 (s, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,53 (t, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,01-7,05 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,41 (q, 2H), 3,23-3,30 (m, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,08-2,21 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,52-1,67 (m, 5H), 1,37 (t, 2H), 1,14-1,25 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 292**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(triflometoxy)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 292A**

3-nitro-4-(2-(triflometoxy)etylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế piperidin-1-amin cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 292B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(triflometoxy)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 292A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,07 (s, 1H), 8,36 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,58

(d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,91 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,21 (m, 3H), 4,28 (t, 2H), 3,72 (q, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 293**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 293A**

4-(2-(2-metoxyetoxy)etylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-(2-metoxyetoxy)etanamin cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 293B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 293A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,28 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,96 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,26 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,04 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 294**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[3-(metylsulfonyl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 294A**

4-(3-(metylthio)propylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3-(metylthio)propan-1-amin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 294B**

4-(3-(metylsulfonyl)propylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Tạo huyền phù chứa hợp chất của Ví dụ 294A (150mg) trong diclometan khan (5mL) và bổ sung axit meta-cloperoxybenzoic (848mg) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng

ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc huyền phù đục. Rửa chất rắn bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước. Làm khô chất rắn này và được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

**Ví dụ 294C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[3-(metylsulfonyl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 294B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,25 (m, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,26 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,05 (t, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 295**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 337A cho 4-clo-3-nitrobenzen sulfonamit và 4-(3-aminopropyl)thiomorpholin-1,1-dioxit cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,23 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,99 (m, 4H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,24 (m, 2H), 3,42 (q, 2H), 3,11 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 296**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(2-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)phenyl]sulfonyl}benzamit

**Ví dụ 296A**

(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl)kẽm(II) bromua

Làm khô bình đáy tròn 25mL ở 120°C trong 6 giờ. Bình này được làm lạnh bằng dòng $N_2$ khô. Nạp vào bình này kẽm (0,508g). Gia nhiệt bình ở 70°C dưới chân không cao trong 30 phút. Sau khi nạp lại $N_2$, iôt (0,033g) và N,N-dimetylaxetamit (5,2mL) được

bổ sung vào, và khuấy hỗn hợp thu được cho tới khi màu đỏ của iôt biến mất. Sau đó, bổ sung 4-(2-brometyl)tetrahydro-2H-pyran (1,0g) vào hỗn hợp trên đây bằng ống tiêm. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 giờ ở 70°C. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp phản ứng được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

**Ví dụ 296B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(2-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)phenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 296A cho (2-(1,3-dioxolan-2-yl)etyl)kẽm(II) bromua trong ví dụ 278. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,15 (s, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,24-3,29 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,83-2,86 (m, 3H), 2,27 (br s, 2H), 2,12-2,14 (m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,46-1,62 (m, 6H), 1,37-1,40 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 297**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 297A**

4-((1,4-dioxan-2-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Xử lý (1,4-dioxan-2-yl)metanol (380mg) trong tetrahydrofuran (30mL) bằng natri hydrua (60%) (245mg) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng trong bể đá và bổ sung 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (675mg). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và bổ sung phần natri hydrua nữa (60%, 245mg). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm và dừng phản ứng bằng nước đá (3mL). Lọc hỗn hợp đục này và cô đặc dịch lọc này. Nghiền cặn bằng metanol thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 297B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175F bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175E và hợp chất ví dụ 1F tương ứng bằng Ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 297A. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,16 (s, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,06

(dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,20-4,28 (m, 2H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,74-3,78 (m, 1H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,23 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 298**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 293A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,17 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 8,59 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 299**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 337A cho 4-clo-3-nitrobenzen sulfonamit và 1,1-dioxidotetrahydrothien-3ylamin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d$_6$) δ 11,35 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,26 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 300**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(triflometoxy)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 292A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,17 (m, 2H), 8,64 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,31

(t, 2H), 3,78 (q, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6 H).

**Ví dụ 301**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 301A**

3-nitro-4-((1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 287A cho hợp chất ví dụ 294A trong ví dụ 294B.

**Ví dụ 301B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 301A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,26 (s, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,26 (m, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,09 (m, 8H), 2,75 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,95 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

**Ví dụ 302**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2,2-difloetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 302A**

4-(2,2-difloetylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2,2-difloetanamin cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 302B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2,2-difloetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 302A chho Ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,22 (s, 1H), 11,05 (s,

1H), 8,46 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,05 (m, 4H), 6,76 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 303**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 163A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,28 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,01 (m, 4H), 6,70 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,27 (m, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,26 (t, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 304**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 163A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,46 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,26 (m, 6H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 305**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4,4-difloxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4,4-difloxyclohexanamin, axit clohydric cho (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol, axit clohydric trong ví dụ 187B. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,16 (s, 2H), 8,59 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,39-7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,04 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 1,95-2,18 (m, 14H), 1,69-1,73 (m, 2H), 1,38 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 30**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 306A**

1,6-dioxaspiro[2.5]octan-2-carbonitril

Xử lý hỗn hợp gồm dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (10,0g) và 2-cloaxetonitril (7,55g) trong tert-butanol (10mL) bằng cách nhỏ giọt kali tert-butoxit 1,0 N (100mL) trong 20 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Pha loãng bằng nước (10mL) và 10% HCl (20mL). Cô đặc hỗn hợp phản ứng này đến một phần ba thể tích ban đầu của nó, và chiết bằng dietyl ete bốn lần. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khan qua $MgSO_4$, lọc, và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng 20-40% etyl axetat trong hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 306B**

2-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-hydroxyaxetonitril

Hòa tan hợp chất thu được trong ví dụ 306A (11,5g) trong diclometan (40mL) trong chai polypropylen. Làm lạnh chai này đến 0°C. Bổ sung chậm vào hỗn hợp này hydro florua-pyridin 70% (10,31mL). Làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và khuấy trong 24 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (200mL) và rót vào trong dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. $NaHCO_3$ rắn bổ sung được sử dụng để trung hòa hỗn hợp này cẩn thận cho tới khi ngừng tạo bọt khí. Tách lớp hữu cơ, và chiết lớp nước bằng etyl axetat bổ sung ba lần (mỗi lần 150mL). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng HCl 1%, nước muối, làm khan ($MgSO_4$), lọc và cô đặc thu được hợp chất mong muốn mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

**Ví dụ 306C**

(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol

Ví dụ 306B (11,78g) trong 2-propanol (150mL) và nước (37,5mL) được làm mát đến 0°C. Bổ sung vào hỗn hợp này natri bohydrua (4,2g). Khuấy hỗn hợp này và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dừng phản ứng này bằng axeton, và khuấy trong 1 giờ nữa. Tách chất lỏng trong khỏi chất rắn bằng cách gạn. Etyl axetat bổ sung được sử

dụng để rửa chất rắn này, và được gạn. Cô đặc dung dịch hữu cơ gom được. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng 20-40% etyl axetat trong hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 306D**

4-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 306C cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 279A.

**Ví dụ 306E**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 306D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,24 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,26-6,28 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,24 (br s, 2H), 2,15-2,25 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,82-1,89 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 307**

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 307A**

4-(4-clophenyl)-2-flo-5-metylpyridin

Gia nhiệt hỗn hợp bao gồm 2-flo-4-iot-5-metylpyridin (1,9g), axit 4-clophenylboronic (1,504g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,463g), và natri cacbonat (2,55g) trong etanol (20mL), nước (10mL) và toluen (10mL) dưới hồi lưu trong 6 giờ. Phân chia hỗn hợp phản ứng giữa etyl axetat và nước. Tách lớp hữu cơ, và chiết các lớp nước bằng etyl axetat bổ sung ba lần. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khan qua $MgSO_4$, lọc, và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel sử dụng etyl axetat 5% trong hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 307B**

5-(bromometyl)-4-(4-clophenyl)-2-flopyridin

Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất của Ví dụ 307A (1,2g), *N*-bromosucxinimit (1,06g) và AIBN (azobisisobutyronitril) (0,178g) trong $CCl_4$ (30mL) dưới hồi lưu trong 6 giờ. Sau khi làm lạnh, lọc bỏ chất rắn. Cô đặc dịch lọc này và nạp lên trên cột silicagel rửa giải bằng 3% etyl axetat trong hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 307C**

tert-butyl 4-((4-(4-clophenyl)-6-flopyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất của Ví dụ 307B (1,24g), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,768g), và kali cacbonat (0,570) trong N,N-dimetylformamit (20mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phân chia hỗn hợp phản ứng giữa etyl axetat và nước. Tách lớp hữu cơ, và chiết lớp nước bằng etyl axetat bổ sung ba lần. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khan qua $MgSO_4$, lọc, và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel sử dụng10% etyl axetat trong hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 307D**

tert-butyl 4-((4-(4-clophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Gia nhiệt qua đêm hỗn hợp gồm hợp chất của Ví dụ 307C (1,6g) và HCl 5% (20mL) trong tetrahydrofuran (20mL) ở 80°C. Loại bỏ dung môi đến khô. Hòa tan lại chất rắn này và được bổ sung tetrahydrofuran (50mL). Cho vào hỗn hợp này $BOC_2O$ (di-t-butyl-dicacbonat) (1,118g), trietylamin (0,72mL), và 4-dimetylamionpyridin (1,4g). Loại bỏ dung môi, và phân đoạn phần cặn giữa nước và etyl axetat. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Làm khan các lớp hữu cơ ($MgSO_4$), lọc, và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng 20-100% axetonitril/nước bằng axit trifloaxetic 0,1% thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 307E**

tert-butyl 4-((4-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Xử lý hợp chất của Ví dụ 307D (0,404g) trong N,N-dimetylformamit (5mL) bằng natri hydrua 60% (0,24g) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung vào hỗn hợp này 2-iotpropan (0,204g). Khuấy hỗn hợp này qua đêm. Phân chia hỗn hợp phản ứng giữa etyl axetat và nước. Tách lớp hữu cơ, và chiết các lớp nước bằng etyl axetat bổ sung ba lần. Rửa các

lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khan qua $MgSO_4$, lọc, và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel sử dụng 10% etyl axetat trong hexan thu được hợp chất của Ví dụ 307E và hợp chất ví dụ 307F.

**Ví dụ 307F**

tert-butyl 4-((4-(4-clophenyl)-6-isopropoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Phân tách hợp chất này là sản phẩm phụ trong khi điều chế hợp chất của Ví dụ 307E.

**Ví dụ 307G**

4-(4-clophenyl)-1-isopropyl-5-(piperazin-1-ylmetyl)pyridin-2(1H)-on

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 307E cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

**Ví dụ 307H**

etyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 307G cho hợp chất ví dụ 20C và hợp chất ví dụ 26A cho hợp chất ví dụ 20A trong ví dụ 20D.

**Ví dụ 307I**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 307H cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 307J**

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 307I cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,07 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52-7,53 (m, J 3H), 7,38-7,45 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,01-5,06 (m, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,24-3,31 (m, 6H), 3,09 (s, 2H), 3,00 (s, 4H), 2,26 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,30 (d, 6H).

**Ví dụ 308**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]carbonyl}phenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 308A**

4-sulfamoyl-N-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)benzamit

Axit 4-sulfamoylbenzoic (201mg), (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin (144mg), 1-hydroxybenzoatriazol hydrat (230mg), và 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit hydroclorua (288mg) được kết hợp trong axetonitril. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc bỏ các chất rắn và cô đặc hỗn hợp phản ứng. Tinh chế nguyên liệu thô này bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng gradien từ 2% metanol/diclometan đến 10% metanol/diclometan.

**Ví dụ 308B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]carbonyl}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 308A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,19 (s, 1H), 8,57 (t, 1H), 7,94 (m, 4H), 7,48 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,42 (t, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,03 (br s, 4H), 2,74 (br s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,59 (d, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,19 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 309**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 309A**

4-(2-metoxyetylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 159C cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và 2-metoxyetylamin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 309B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 309A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,26 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,99 (m, 3H), 6,70 (dd, 1H), 6,44 (d,, 1H), 6,27 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 310**

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 310A**

4-(aminometyl)xyclohexanol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 311A bằng cách thay thế (4-metoxyphenyl)metanamin bằng (4-hydroxyphenyl)metanamin.

**Ví dụ 310B**

2-(1H-indol-5-yloxy)-N-(4-clo-3-nitrophenylsulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 1G bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 1F bằng Ví dụ 26C và 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit.

**Ví dụ 310C**

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất của Ví dụ 310B (100mg), trietylamin (0,2ml) và hợp chất ví dụ 310A (35mg) trong dioxan (5mL) ở 100°C trong 20 giờ và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng RP-HPLC (10-70% axetonitril trong axit trifloaxetic 0,1% nước / 70 phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục này là muối của axit trifloaxetic. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,40 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,58

(d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37-7,41 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,04-7,09 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,50-3,68 (m, 3H), 3,20-3,27 (m, 3H), 2,93-3,07 (m, 2H), 2,66-2,82 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,67-1,77 (m, 3H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,44 (s, 2H), 0,96-1,17 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 311**

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 311A**

(4-metoxyxyclohexyl)metanamin

Xử lý (4-metoxyphenyl)metanamin (1g) trong etanol (10mL) bằng 5% Rh-$Al_2O_3$ khô (0,5g) dưới $H_2$ (500 psi) ở 60°C trong 6 giờ và sau đó ở 125°C trong 26 giờ. Lọc bỏ nguyên liệu không tan và cô đặc dịch lọc này thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 311B**

4-(((Trans-4-metoxyxyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Xử lý 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (15g) và hợp chất của Ví dụ 311A (11,71g) trong tetrahydrofuran (200mL) bằng trietylamin (28,5mL) qua đêm. Cô đặc phản ứng và nạp phần cặn lên trên cột C18, và rửa giải bằng 40-55% axetonitril trong nước thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 311C**

4-(((Cis-4-metoxyxyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất này được điều chế từ quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất của Ví dụ 311B.

**Ví dụ 311D**

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175F bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175E và hợp chất ví dụ 1F tương ứng bằng Ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 311B. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 2H), 8,55-8,62 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,01-7,08 (m,

3H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 5H), 2,72 (s, 2H), 2,15 (d, 6H), 2,00 (d, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,78 (d, 2H), 1,53-1,65 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,96-1,12 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 312**

Cis-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Thu hợp chất nêu ở đề mục này (muối của axit trifloaxetic) trong khi tinh chế Ví dụ 310C. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,39 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34-7,43 (m, 5H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (t, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,24-3,29 (m, 2H), 2,91-3,07 (m, 2H), 2,60-2,81 (m, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,57-1,72 (m, 4H), 1,43 (t, 7H), 0,94 (s, 6H)

**Ví dụ 313**

Cis-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175F bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175E và hợp chất ví dụ 1F tương ứng bằng Ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 311C. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,17 (s, 2H), 8,60 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,36-3,39 (m, 1H), 3,26 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,15 (d, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,81 (dd, 2H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,48 (dd, 2H), 1,23-1,41 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 314**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(2-tetrahydro-2H-pyran-4-yletoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit

**Ví dụ 314A**

3-nitro-4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etoxy)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etanol cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 279A.

**Ví dụ 314B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(2-tetrahydro-2H-pyran-4-yletoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 314A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,25 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,28 (m, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,22 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 315**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 309A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,03 (s, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 316**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[3-(metylsulfonyl)propoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 316A**

4-(3-(metylthio)propoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3-(metylthio)propan-1-ol cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 279A.

**Ví dụ 316B**

4-(3-(metylsulfonyl)propoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 316A cho hợp chất ví dụ 294A trong ví dụ 294B.

**Ví dụ 316C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[3-(metylsulfonyl)propoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 316B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,24 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,29 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,29 (m, 2H), 4,34 (t, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,81 (s, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 317**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-metoxypropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 317A**

4-(3-metoxypropylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3-metoxypropan-1-amin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 317B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-metoxypropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 317A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-d5) δ 12,24 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,04-7,12 (m, 3H), 6,78 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,40 (t, 2H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,01-3,08 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,06-2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 318**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-metoxypropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 317A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR

(500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 12,39 (s, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,15-8,24 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,04-7,13 (m, 3H), 6,73-6,81 (m, 4H), 6,67 (d, 1H), 3,39 (t, 2H), 3,32 (q, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,96-3,07 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,07-2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 319**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-xyanoetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 319A**

4-(2-xyanoetylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3-aminopropannitril cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 319B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-xyanoetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 319A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,26 (d, 1H), 9,06 (t, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,04-7,11 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,83 (q, *J*=6,7 Hz, 2H), 3,01-3,08 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,07-2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 320**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-xyanoetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 319A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 12,41 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,05 (t, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,05-7,13 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,72-6,76 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 3,83 (q, 2H), 3,01-3,07 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,08-2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 321**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(3R)-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 310C bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 310A bằng 5-aminometyl-admantan-2-ol. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,17 (s, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (t, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,13 (d, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,11-2,21 (m, 6H), 2,04 (d, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,78-1,86 (m, 3H), 1,49-1,60 (m, 6H), 1,38 (t, 2H), 1,29 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 322**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[Cis-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 310C bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 310A bằng 5-aminometyl-admantan-2-ol. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,16 (s, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 7,71-7,80 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,09-7,17 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,08 (d, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,09-2,21 (m, 6H), 1,82-1,96 (m, 7H), 1,55-1,69 (m, 4H), 1,49 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,19-1,27 (m, 3H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 323**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-triflopropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 323A**

3-nitro-4-(3,3,3-triflopropylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3,3,3-triflopropan-1-amin cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 323B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-triflopropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 323A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,34 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,99 (m, 4H), 6,67 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,24 (m, 2H), 3,65 (q, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 324**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-triflopropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 323A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,06 (s, 1H), 8,44 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,02 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,63 (q, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 325**

N-({5-bromo-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 325A**

5-bromo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)pyridin-3-sulfonamit

Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất của Ví dụ 329A (93mg), (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin (40mg) và trietylamin (0,144mL) trong dixoan khan (4mL) ở 110°C qua đêm. Loại bỏ dung môi hữu cơ dưới chân không. Tạo huyền phù phần cặn trong diclometan. Lọc chất rắn và làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 325B**

N-({5-bromo-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 325A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d$_6$) δ 11,28 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,27

(m, 2H), 3,82 (dd, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 326**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 337A cho 4-clo-3-nitrobenzen sulfonamit và (1,1-dioxidotetrahydrothien-3-yl)metylamin hydroclorua cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,25 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,26 (dd, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,04 (m, 5H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 327**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 306D cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,16 (s, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,12-2,23 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,80-1,89 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 328**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-(metylamino)-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 328A**

4-(metylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 159C cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và metylamin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 328B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-(metylamino)-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 328A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,91 (d, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 329**

N-{[5-bromo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 329A**

5-bromo-6-clopyridin-3-sulfonamit

Làm lạnh 5-bromo-6-clopyridin-3-sulfonyl clorua (8,2g) trong metanol (20mL) đến 0°C. Bổ sung vào hỗn hợp này $NH_3$ 7N trong metanol (80mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Loại bỏ dung môi ở nhiệt độ thấp, và phân đoạn phần cặn giữa etyl axetat và nước. Chiết lớp nước bằng etyl axetat ba lần. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khan ($MgSO_4$), lọc, và cô đặc. Tinh chế chất rắn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel sử dụng 10-50% etyl axetat trong hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 329B**

5-bromo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Xử lý (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (0,65g) trong tetrahydrofuran (20mL) bằng natri hydrua 60% (0,895g). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút. Bổ sung vào hỗn hợp này Ví dụ 329A (1,519g). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Rót vào trong nước, trung hòa bằng dung dịch nước HCl 10%, và chiết bằng etyl axetat ba lần. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khan qua $MgSO_4$, lọc, và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng 20%-60% etyl axetat trong hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 329C**

N-{[5-bromo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 329B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,15 (s, 1H), 8,60 s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,25 (s, 4H), 2,12-2,14 (m, 4H), 1,95 (s, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,37-1,40 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 330**

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6-isopropoxypyridin-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 330A**

1-((4-(4-clophenyl)-6-isopropoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 307F cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

**Ví dụ 330B**

Etyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-6-isopropoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 330A cho hợp chất ví dụ 20C và hợp chất ví dụ 26A cho hợp chất ví dụ 20A trong ví dụ 20D.

**Ví dụ 330C**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-6-isopropoxypyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 330B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 330D**

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6-isopropoxypyridin-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 330C cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,21, (s, 1H),

11,17 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,79 (dd1H), 7,54-7,56 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,23-5,28 (m, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,24-3,31 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,29 (s, 4H), 1,86-1,91 (m, 1H), 1,61-1,63 (m, 2H), 1,28 (d, 6H).

**Ví dụ 331**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-5-(1,3-thiazol-2-yl)pyridin-3-yl]sulfonyl}benzamit

**Ví dụ 331A**

6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-5-(thiazol-2-yl)pyridin-3-sulfonamit

Gia nhiệt hỗn hợp bao gồm hợp chất của Ví dụ 329B (0,070g), 2-(tributylstannyl)thiazol (0,090g), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,069g) trong dioxan (2mL) ở 90°C trong 4 giờ. Sau khi làm lạnh, nạp hỗn hợp này lên trên cột silicagel và rửa giải bằng 1:3 etyl axetat:hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 331B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-5-(1,3-thiazol-2-yl)pyridin-3-yl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 331A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,14 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37-7,38 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,91 (dd, 2H), 3,36-3,39 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,12-2,20 (s, 8H), 1,94 (s, 2H), 1,45-1,47 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

**Ví dụ 332**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(2-metoxyetyl)amino]carbonyl}phenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 332A**

N-(2-metoxyetyl)-4-sulfamoylbenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-metoxyetanamin cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin trong ví dụ 308A.

**Ví dụ 332B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(2-metoxyetyl)amino]carbonyl}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 332A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,28 (br s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 7,94 (m, 4H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,42 (t, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,73 (br s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (br s, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 333**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 333A**

5-xyano-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Loại bỏ khí ra khỏi hỗn hợp gồm hợp chất của Ví dụ 329B (0,702g), dixyano kẽm (0,129g), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,231g) trong N,N-dimetylformamit (2mL) thông qua chu trình chân không/nitơ, ba lần. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh, rót vào trong nước và chiết bằng etyl axetat ba lần. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khan qua $MgSO_4$, lọc, và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng 20%-60% etyl axetat trong hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 333B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 333A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38-7,41 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,54 (br s, 2H), 3,02 (br s, 4H), 2,76 (br s, 2H), 2,18(s, 4H), 2,01 (s, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,49 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 334**

N-({4-[(1-axetylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 1-axetylpiperidin-4-amin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 310B cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,16 (br s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,32-4,23 (m, 1H), 3,96-3,77 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,73 (br s, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,95 (br s, 2H), 1,65-1,44 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 335**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,15 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 2,92 (br s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,15 (m, 6H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,95 (br s, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 336**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 336A**

4-((1,4-dioxan-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 1F bằng cách thay thế (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin bằng (1,4-dioxan-2-yl)metanamin.

**Ví dụ 336B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175F bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175E và hợp chất ví dụ 1F tương ứng bằng Ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 336A. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,16 (s, 2H), 8,54-8,63 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,76-3,82 (m, 3H), 3,57-3,68 (m, 2H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (d, 2H), 2,10-2,22 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 337**

N-({4-[(1-axetylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 337A**

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 1E và 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 337B**

N-({4-[(1-axetylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 1-axetylpiperidin-4-amin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 337A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d$_6$) δ 11,24 (br s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,04 (t, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 6,24 (t, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,97-3,78 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,72 (br s, 2H), 2,15 (m, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,95 (br s, 2H), 1,66-1,44 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 338**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 337A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d$_6$) δ 11,24 (br s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (t,

1H), 7,17 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,24 (t, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,95 (br s, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 339**

4-(4-{[4'-clo-5-(triflometyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 339A**

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-(2-bromo-4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-triflometyl-2-bromobenzaldehyt cho hợp chất ví dụ 27C và hợp chất ví dụ 150A cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 339B**

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4'-clo-5-(triflometyl)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 339A cho 2-flo-4-iot-5-metylpyridin trong ví dụ 307A.

**Ví dụ 339C**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((4'-clo-5-(triflometyl)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 339B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 339D**

4-(4-{[4'-clo-5-(triflometyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 339C cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,24, (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 8H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,24-3,31 (m, 6H), 3,04 (s, 4H), 2,29 (s, 4H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,24-1,28 (m, 2H).

**Ví dụ 340**

4-(4-{[4'-clo-5-(triflometyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 339C cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 279A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,40, (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 8H), 7,16 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,09 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,30 (s, 4H), 2,00-2,05 (m, 1H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,31-1,37 (m, 2H).

**Ví dụ 341**

4-{4-[(5-tert-butyl-4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 341A**

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-(2-bromo-4-tert-butylbenzyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-tert-butyl-2-bromobenzaldehyt cho hợp chất ví dụ 27C và hợp chất ví dụ 150A cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 341B**

Metyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((5-tert-butyl-4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 341A cho 2-flo-4-iot-5-metylpyridin trong ví dụ 307A.

**Ví dụ 341C**

Axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((5-tert-butyl-4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 341B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 341D**

4-{4-[(5-tert-butyl-4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 341C cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,22, (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34-7,44 (m, 8H),

7,18 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,24-3,30 (m, 6H), 3,04 (s, 4H), 2,29 (s, 4H), 1,86-1,91 (m, 1H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,28 (s, 9H).

**Ví dụ 342**

4-{4-[(5-tert-butyl-4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 341C cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 279A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,25, (br s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,35-7,46 (m, 8H), 7,19 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,08 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,32 (s, 4H), 1,64 (dd, 2H), 1,32-1,37 (m, 2H), 1,28 (s, 9H).

**Ví dụ 343**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 343A**

3-nitro-4-(2,2,2-trifloetylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2,2,2-trifloetanamin cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 343B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 343A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 10,98 (s, 1H), 8,41 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,32 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 344**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 343A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,05 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,77 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,88 (t, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,22 (m, 3H), 4,33 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 345**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-{[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]carbonyl}phenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 345A**

3-sulfamoyl-N-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế axit 3-sulfamoylbenzoic cho axit 4-sulfamoylbenzoic trong ví dụ 308A.

**Ví dụ 345B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-{[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]carbonyl}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 345A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d$_6$) δ 11,28 (br s, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,42 (t, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,19 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,94 (br s, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,58 (dd, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 346**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 346A**

(R)-4-((1,4-dioxan-2-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hòa tan hỗn hợp raxemic của Ví dụ 297A trên cột AD không đối xứng SFC thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 346B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175F bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175E và hợp chất ví dụ 1F tương ứng bằng Ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 346A. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,16 (s, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,20-4,28 (m, 2H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,74-3,78 (m, 1H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,23 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 347**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 347A**

(S)-4-((1,4-dioxan-2-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hòa tan hỗn hợp raxemic của Ví dụ 297A trên cột AD không đối xứng SFC thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 347B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175F bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175E và hợp chất ví dụ 1F tương ứng bằng Ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 347A. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,16 (s, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,20-4,28 (m, 2H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,74-3,78 (m, 1H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,23 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 348**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 348A**

4-(3-morpholinopropylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 159C cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và 3-morpholinopropan-1-amin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 348B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

5-yloxy)-N-({4-(metylamino)-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 348A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,73 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 349**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 348A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,25 (s, 1H), 11,08 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,25 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,43 (m, 6H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 350**

N-({5-bromo-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 325A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,19 (s, 1H), 11,02(s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 (m, 5H), 7,25 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,89 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,82 (dd, 2H), 3,31

(m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,92 (s, 6H)

**Ví dụ 351**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 351A**

4-(2-morpholinoetylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 159C cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và 2-morpholinoetanamin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 351B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 351A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,22 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 352**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 352A**

5-xyano-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 325A cho hợp chất ví dụ 329B trong ví dụ 333A.

**Ví dụ 352B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 352A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,18 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,82 (dd, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,19 (m, 2H), 0,91 (s, 6H).

**Ví dụ 353**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 353A**

4-(1-metylpiperidin-4-yloxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Cho NaH (60% trong dầu vô cơ) (0,753g) vào Hỗn hợp bao gồm 1-metylpiperidin-4-ol (0,542g) trong tetrahydrofuran (10mL) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 15 phút, bổ sung 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (1,036g) là dung dịch trong tetrahydrofuran (10mL). Đưa phản ứng khỏi bể đá và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, rót phản ứng vào trong nước và điều chỉnh pH đến ~7 bằng dung dịch HCl 1N. Chiết phản ứng bằng diclometan (3 x 100mL), rửa bằng nước muối, làm khô qua magie sulfat, lọc, và cô đặc. Tạo huyền phù sản phẩm này trong diclometan (mL), phá vỡ bằng siêu âm và sau đó lọc thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 353B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 353A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit) δ 11,03 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (dd, 4H), 7,25 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,79 (s, 1H), 2,96 (s, 6H), 2,72 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,94 (m, 6H), 1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 354**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 354A**

4-((1-metylpiperidin-4-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (1-metylpiperidin-4-yl)metanol cho 1-metylpiperidin-4-ol trong ví dụ 353A.

**Ví dụ 354B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 354A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit) δ 11,01 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39-7,26 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,05 (d, 2H), 2,95 (s, 4H), 2,89-2,59 (m, 7H), 2,17 (s, 6H), 2,00-1,78 (m, 5H), 1,53 (s, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 355**

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 355A**

tert-butyl 4-clo-3-formyl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

Bổ sung nhỏ giọt phospho oxyclorua (3,73mL) vào N,N-dimetylformamit (3,87mL) ở 0°C, duy trì nhiệt độ dưới 5°C. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng diclometan (15mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau đó làm lạnh phản ứng trong bể đá. Bổ sung tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (4,98g) là dung dịch trong diclometan (20mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng qua đá và natri axetat rắn, khuấy trong 15 phút, và chiết bằng diclometan. Rửa các phần chiết kỹ bằng nước và nước nước muối, làm khan qua $MgSO_4$, lọc, và cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 355B**

tert-butyl 4-(4-clophenyl)-3-formyl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

Kết hợp hợp chất của Ví dụ 355A (6,14g), axit 4-clophenylboronic (4,10g) và paladi(II) axetat (0,112g) trong nước tạo nên huyền phù. Bổ sung kali cacbonat (8,98g) và tetrabutylamoni bromua (4,03g). Khuấy hỗn hợp thu được ở 45°C qua đêm, làm lạnh, và pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (200mL) để hòa tan nguyên liệu không tan bất kỳ, sau đó rửa kỹ bằng nước, làm khan qua $MgSO_4$, lọc, và cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô này bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng gradien từ 10% etyl axetat/hexan đến 40% etyl axetat /hexan.

**Ví dụ 355C**

tert-butyl 3-((4-(3-(1H-indol-4-yloxy)-4-(metoxycarbonyl)phenyl)piperazin-1-yl)metyl)-4-(4-clophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 355B cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 68B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 355D**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 355C cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

**Ví dụ 355E**

Metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Kết hợp hợp chất của Ví dụ 355D (539mg), 3-bromopropan-1-ol (83mg) và trietylamin (0,42mL) trong axetonitril. Gia nhiệt qua đêm hỗn hợp này đến 60°C, cô đặc và sau đó nghiền với ete và lọc thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 355F**

Axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 355E cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 355G**

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 355F cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,24 (m, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,99 (br s, 4H), 2,80 (m, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,26 (m, 5H), 1,17 (m, 2H).

**Ví dụ 356**

Benzyl 4-({[4-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-nitrophenyl]amino}metyl)piperidin-1-carboxylat

**Ví dụ 356A**

Benzyl 4-((2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)metyl)piperidin-1-carboxylat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 1F bằng cách thay thế (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin bằng benzyl 4-(aminometyl)piperidin-1-carboxylat

**Ví dụ 356B**

Benzyl 4-({[4-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-nitrophenyl]amino}metyl)piperidin-1-carboxylat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175F bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175E và hợp chất ví dụ 1F tương ứng bằng Ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 356A. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 2H), 8,63 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,30-7,42 (m, 8H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,02 (d, 2H), 3,29-3,34 (m, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,70-2,88 (m, 4H), 2,08-2,23 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,81-1,89 (m, 1H), 1,71 (d, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,07-1,16 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 357**

N-{[3-(aminocarbonyl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 357A**

3-xyano-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzensulfonamit

Cho natri hydrua (0,284g) vào (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (0,206g) trong tetrahydrofuran (5mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Làm lạnh phản ứng đến 0°C và bổ sung nhỏ giọt 3-xyano-4-flobenzensulfonamit (0,355g) trong tetrahydrofuran (2mL) và làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, rót phản ứng vào trong nước, tạo nên tính axit (pH=1) bằng HCl 1N và chiết bằng diclometan (2 x 75mL). Gom các chất hữu cơ, rửa bằng nước muối (50mL), làm khan qua magie sulfat, lọc và cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 357B**

5-sulfamoyl-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzamit

Bổ sung hợp chất của Ví dụ 357A (0,455g) trong etanol (3mL) và tetrahydrofuran (1mL) vào hydro peroxit (30%, 2mL) sau đó đến NaOH (1,024mL) và gia nhiệt đến 35°C trong 3 giờ. Rót hỗn hợp này vào trong diclometan (50mL) và dung dịch HCl 1N (25mL), ngay sau đó tạo thành kết tủa. Chiết hợp chất nêu ở đề mục này vào trong diclometan (3 x 50mL). Lớp hữu cơ chứa chất rắn mà được thu thập bằng cách lọc và làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 357C**

N-{[3-(aminocarbonyl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 357B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300 MHz, CDCL3) δ 10,35 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,35 (dd, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,05 (dd, 4H), 3,46 (dd, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,19 (m, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,43 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 358**

4-(4-{[4'-clo-5-(triflometyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 339C cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 173C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,11 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,44-7,54 (m, 7H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,04-7,07 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,63 (dd, J = 8,7, 1,68 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,93 (dd, 2H), 3,75 (br s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,01-3,07 (m, 6H), 2,66-2,68 (m, 2H), 2,30 (s, 4H), 1,77-1,80 (m, 2H), 1,47-1,53 (m, 2H).

**Ví dụ 359**

4-{4-[(5-tert-butyl-4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 341C cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 173C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,11, (s, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36-7,44 (m, 8H), 7,19 (s, 1H), 7,04-7,07 (m, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,93 (dd, 2H), 3,74-3,75 (m, 2H), 3,01-3,07 (m, 6H), 2,64-2,67 (m, 2H), 2,29 (s, 4H), 1,99-2,03 (m, 4H), 1,77-1,80 (m, 2H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,28 (s, 9H).

**Ví dụ 360**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metanamin cho (3S,4R)-4-amino-1-benzylpiperidin-3-ol, axit clohydric trong ví dụ 187B. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 8,81 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16-7,17 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,66 (d, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,02 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,12-2,16 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 361**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]sulfonyl}benzamit

**Ví dụ 361A**

4-(morpholinosulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-(morpholinosulfonyl)benzen-1-sulfonyl clorua cho hợp chất ví dụ 66D trong ví dụ 66E.

**Ví dụ 361B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 361A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 10,99 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,79 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 362**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 362A**

4-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-aminothiomorpholin-1,1-dioxit cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 362B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 362A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d$_6$) δ 11,19 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39

(s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

**Ví dụ 363**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 363A**

tert-butyl cis-4-morpholinoxyclohexylcarbamat

Bổ sung metanol (10mL) vào hỗn hợp bao gồm morpholin (4,08mL) và tert-butyl 4-oxoxyclohexylcarbamat (10g) khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong titan(IV) isopropoxit (27,5ml), sau đó bổ sung cẩn thận natri bohydrua (3,55g). Dừng hỗn hợp phản ứng bằng nước, chiết bằng ete (2 x 100mL), làm khan qua magie sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng FC (silicagel 200g, 30%-100% axeton/hexan) thu được hai sản phẩm, hợp chất nêu ở đề mục này và trans 4-morpholinoxyclohexylcarbamat.

**Ví dụ 363B**

cis-4-morpholinoxyclohexanamin bis(2,2,2-trifloaxetat)

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 363A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

**Ví dụ 363C**

4-(cis-4-morpholinoxyclohexylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 363B cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 363D**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[cis-(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho dụ 1E và hợp chất ví dụ 363C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 12,28 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,03-7,12 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,69-3,75 (m, 4H), 3,67 (s, 1H), 3,00-3,07 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,41-

2,47 (m, 4H), 2,24 (t, 2H), 2,07-2,16 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,76-1,85 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 6H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 364**

N-{[5-bromo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 329B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,27 (m, 3H), 4,29 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,36 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 365**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-5-(1,3-thiazol-2-yl)pyridin-3-yl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 325B cho hợp chất ví dụ 329B trong ví dụ 331A. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,22 (s, 1H), 9,76 (t, 1H), 9,12 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,52 (t, 6H), 3,29 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 366**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-xyano-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 366A**

3-xyano-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)benzensulfonamit

Gia nhiệt 3-xyano-4-flobenzensulfonamit (500mg), (tetrahydropyran-4-yl)metylamin (288mg), và N,N-diisopropyletylamin (1,3mL) ở 80°C trong tetrahydrofuran (15mL) qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng dung

dịch $NaHCO_3$ và nước muối, và làm khan ($Na_2SO_4$), lọc và cô đặc. Nghiền sản phẩm từ etyl axetat.

**Ví dụ 366B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-xyano-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 366A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,30 (s, 1H), 11,08 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,79 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,28 (m, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,20 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 367**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-xyano-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 366A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,20 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,89 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,14 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,21 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 368**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3,3-dimetylbutyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3,3-dimetylbutylamin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 369**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1S)-1-(hydroxymetyl)-3-metylbutyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế L-leuxinol cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 370**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (R)-(-)-tetrahydrofurfurylamin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 371**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R)-1-(hydroxymetyl)-2-metylpropyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế D-valinol cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 372**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metoxyphenyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-anisidin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 373**

N-[(4-{[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-etylamin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 374**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[3-(2-oxopyrolidin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 1-(3-amino-propyl)-pyrolidin-2-on cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 375**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-hydroxyphenyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-aminophenol cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A

**Ví dụ 376**

N-{[4-({2-[4-(aminosulfonyl)phenyl]etyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-(2-aminoetyl)benzensulfonamit cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 377**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 1-(3-aminopropyl)imidazol cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 378**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(1S)-1-phenyletyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (S)-(-)-1-phenyletylamin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 379**

N-({2-clo-5-flo-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 379A**

2-clo-5-flo-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)benzensulfonamit

Gia nhiệt hỗn hợp gồm 2-clo-4,5-diflobenzensulfonamit (0,683g), (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin (0,346g), N,N-diisopropyletylamin (0,681mL) và dioxan (10ml) ở 65°C trong 2,5 ngày. Bổ sung lượng bổ sung (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin (0,346g) và N,N-diisopropyletylamin (0,681mL) và tiếp tục gia nhiệt ở 70°C trong 1,5 ngày. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và cặn được tách sắc ký trên silicagel với 0-3% metanol trong diclometan làm dung môi rửa giải. Nghiền chất rắn thu được bằng diclometan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 379B**

N-({2-clo-5-flo-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 379A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ ppm 11,23 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,82 (dd, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,03 (m, 6H), 2,72 (m, 2H), 2,14 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,91 (s, 6H).

**Ví dụ 380**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]thio}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 380A**

4-(2-(2-metoxyetoxy)etylthio)-3-nitrobenzensulfonamit

Bổ sung vào trong bình đáy tròn 100mL natri hydrua (0,6g) trong tetrahydrofuran (10mL) tạo nên huyền phù. Bổ sung từ từ 2-(2-metoxyetoxy)etanthiol (1g). Sau khi khuấy trong 30 phút, bổ sung từ từ 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (1,616g) trong 10ml tetrahydrofuran. Sau khi khuấy hỗn hợp qua đêm, nước được bổ sung từ từ, và sử dụng etyl axetat (20mL x 3) để chiết sản phẩm này. Làm khan các lớp hữu cơ gom được qua $Na_2SO_4$. Sau khi lọc hỗn hợp này và cô đặc, cho sản phẩm thô vào cột silicagel và tinh chế, rửa giải bằng 0-10% metanol trong diclometan.

**Ví dụ 380B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]thio}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 380A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 10,99 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,05 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,21 (m, 5H), 2,95 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 381**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]thio}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 380A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,06 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,87 (t, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,22 (m, 3H), 3,68 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,22 (m, 5H), 2,94 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 382**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(metylsulfonyl)phenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-(metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,17 (s, 1H), 8,05 (m, 4H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,14 (m,

1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 383**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[4-(metylsulfonyl)phenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-(metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 11,26 (s, 1H), 7,96 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,30 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,08 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,26 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 384**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 384A**

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 297A bằng cách thay thế (1,4-dioxan-2-yl)metanol bằng (2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol.

**Ví dụ 384B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 175F bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 175E và hợp chất ví dụ 1F lần lượt bằng Ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 384A,. $^1$H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d$_6$) δ 11,17 (s, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,31-7,43 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,98-4,07 (m, 2H), 3,54-3,67 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,09-2,31 (m, 7H), 1,95 (s, 2H), 1,56-1,68 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,08-1,27 (m, 8H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 385**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 385A**

5-bromo-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 306C cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 329B.

**Ví dụ 385B**

5-xyano-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 385A cho hợp chất ví dụ 329B trong ví dụ 333A.

**Ví dụ 385C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 385B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,10 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34-7,38 (m, 4H), 7,04-7,06 (m, 3H), 6,79 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,76-3,79 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,07 (br s, 4H), 2,12-2,17(m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,80-1,84 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 386**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 335A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,20 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,12 (br s, 4H), 2,96 (br s, 2H), 2,40 (br s, 4H), 2,16 (br m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,65 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 387**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 387A**

5,6-diclopyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 5,6-diclopyridin-3-sulfonyl clorua cho 5-bromo-6-clopyridin-3-sulfonyl clorua trong ví dụ 329A.

**Ví dụ 387B**

5-clo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 387A cho hợp chất ví dụ 329A trong ví dụ 329B.

**Ví dụ 387C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 387B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,24 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,09 (br s, 4H), 2,85 (br s, 2H), 2,30 (br s, 4H), 2,15 (br m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,65 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 388**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(2-morpholin-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 388A**

5-bromo-6-(2-morpholinoetoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-morpholinoetanol cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 329B.

**Ví dụ 388B**

5-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 388A cho hợp chất ví dụ 329B trong ví dụ 335A.

**Ví dụ 388C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(2-morpholin-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 388B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,09 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,34-7,36 (m, 4H), 7,04-7,06 (m, 3H), 6,78 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,61 (t, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,05 (br s, 4H), 2,89 (br s, 4H), 2,65 (br s, 4H), 2,32-2 (br s, 2H), 2,15 (br s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 389**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 389A**

1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ol

Piperidin-4-ol (7,8g) và dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (5,0g) được hòa tan titan(IV) isopropoxit (30mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Metanol (40mL) được thêm vào và làm lạnh phản ứng đến 0°C. $NaBH_4$ (3,8g) được thêm vào từng phần trong 1 giờ. Sau 2 giờ bổ sung dung dịch NaOH 1*N*, sau đó bổ sung etyl axetat. Sau khi lọc qua Celite, các lớp được tách, chiết lớp nước bằng etyl axetat, và làm khô các lớp hữu cơ gom được qua $Na_2SO_4$. Tinh chế nguyên liệu thô này bằng sắc ký cột rửa giải bằng $CH_2Cl_2$ với 5-10% $NH_3$ 7*N* trong metanol.

**Ví dụ 389B**

3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yloxy)benzensulfonamit

Ví dụ 389A (370mg) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10mL), và NaH 95% (200mg) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 10 phút, 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (420mg) được thêm vào và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tinh chế bằng sác ký cột bằng $CH_2Cl_2$ với 6-10% $NH_3$ 7*N* trong metanol, sau đó phân tán vào trong dietyl ete và lọc lấy sản phẩm rắn.

**Ví dụ 389C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 389B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G, trừ 5-7% metanol trong $CH_2Cl_2$ được sử dụng để sắc ký. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,07 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,04 (m, 3H), 6,77 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,93 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,98 (br m, 7H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,04 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 390**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylbut-2-ynyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 390A**

4-morpholinobut-2-yn-1-ol

Cho vào Hỗn hợp bao gồm morpholin (4,36g) trong toluen (15mL) được thêm vào 4-clobut-2-yn-1-ol (2,09g) trong toluen (5mL). Khuấy hỗn hợp này ở 85°C trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh, lọc bỏ chất rắn. Dịch lọc được đưa vào chưng chất chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 390B**

4-(4-morpholinobut-2-ynyloxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 390A cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 279A.

**Ví dụ 390C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylbut-2-ynyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 390B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,39-7,42 (m, 4H), 7,34 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (d, 1H),

5,15 (s, 2H), 3,52-3,54 (m, 4H), 3,04 (br s, 4H), 2,78 (br s, 2H), 2,37-2,39 (m, 4H), 2,12-2,20 (br s, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 391**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-etynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 391A**

6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-5-((triisopropylsilyl)etynyl)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 329B (0,176g), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (0,176g), đồng(I) iodua (0,010g), dimetylaxetamit (2,5mL) và trietylamin (0,105mL) được gộp lại, sục nitơ và khuấy trong 2 phút. (Triisopropyl)axetylen (0,135mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng lại được sục nitơ, gia nhiệt ở 60°C qua đêm, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khan ($MgSO_4$), lọc, cô đặc và sắc ký trên silicagel với-30% etyl axetat trong hexan là dung môi rửa giải thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 391B**

5-etynyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 391A (0,205g) trong tetrahydrofuran (3mL) ở nhiệt độ môi trường được xử lý với tetrabutyl amoni florua (1M trong tetrahydrofuran) (0,906mL) và khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 4 giờ. Tetrabutyl amoni florua (1 M trong tetrahydrofuran) (1,8mL) được thêm vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 40°C trong 45 phút. Tetrabutyl amoni florua rắn (0,253g) được thêm vào và tiếp tục gia nhiệt trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và sau đó tách sắc ký trên silicagel bằng 0-2% metanol trong diclometan là dung môi rửa giải thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 391C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-etynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 391B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ ppm 11,23 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,27 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,06

(m, 4H), 2,81 (m, 1H), 2,20 (m, 6H), 2,04 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,65 (dd, 2H), 1,35 (m, 5H), 0,92 (m, 6H).

**Ví dụ 392**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(2-morpholin-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 388B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,15 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,26 (m, 3H), 4,59 (t, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,87 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,24 (m, 6H), 1,98 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 393**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 385B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,27 (m, 3H), 4,60 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 394**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-hydroxy-4-metoxyphenyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 5-amino-2-metoxyphenol cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 187A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 395**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2,3-dihydro-1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 103 (676mg) và $NaCNBH_3$ (49mg) được kết hợp trong axit axetic (10mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng phản ứng bằng nước và chiết bằng $CH_2Cl_2$/metanol tỷ lệ 95/5. Lớp hữu cơ được cô đặc và tinh chế nguyên liệu thô này bằng HPLC điều chế bằng cột C18, 250 x 50mm, 10µ, và rửa giải bằng gradien 20-100% $CH_3CN$ vs. axit trifloaxetic 0,1% trong nước, thu được hợp chất nêu ở đề mục này là muối bistrifloaxetat. $^1H$ NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,57 (br s, 1H), 9,70, 9,50 (cả hai v br s, tổng 2H), 8,57 (d, 1H), 8,20 (br d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,00, 3,70 (cả hai v br m, tổng 8H),3,55 (v br m, 3H), 3,42 (t, 2H), 3,37 (v br m, 1H), 3,10 (br m, 2H), 2,80 (m, 6H), 2,20 (br m, 4H), 2,03 (s, 2H), 1,82 (br m, 2H), 1,46 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

**Ví dụ 396**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(pyridin-3-ylamino)benzamit

**Ví dụ 396A**

Metyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-3-ylamino)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 18E (500mg), xesi cacbonat (429mg), paladi (II) axetat (21mg), rac-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (58,5mg) và toluen (6,4mL) được loại khí bằng $N_2$. Khuấy hỗn hợp này ở 115°C trong 5 phút. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, pyridin-3-amin (106mg) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng lại được loại khí bằng $N_2$ và được khuấy ở 115°C trong 45 phút. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng $H_2O$, nước muối, làm khan ($MgSO_4$), lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng $CH_2Cl_2$ / 1% metanol thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 396B**

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(pyridin-3-ylamino)benzoic, 2 Axit clohydric

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 396A cho hợp chất ví dụ 224C trong ví dụ 224D.

**Ví dụ 396C**

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-2-(pyridin-3-ylamino)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 396B cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,32-11,40 (br s, 1H), 9,21-9,39 (br s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,98-8,07 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 3,81-3,96 (br s, 2H), 3,02-3,12 (br s, 6H), 2,67-2,80 (m, 5H), 2,07-2,32 (m, 8H), 1,98 (s, 3H), 1,70-1,85 (br s, 1H), 1,41 (t, 3H), 0,95 (s, 6H).

**Ví dụ 397**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(pyridin-3-ylamino)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 396B cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 173C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 9,10-9,33 (br s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,00-8,07 (m, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,36 (m, 1H), 4,28-4,75 (br s, 1H), 3,90-4,09 (m, 8H), 3,51-3,61 (m, 2H), 3,35 (m, 8H), 3,01-3,18 (br s, 4H), 2,15-2,26 (m, 1H), 1,88-2,09 (m, 5H), 1,56-1,86 (m, 4H), 1,44 (t, 2H), 0,96 (s, 6 H).

**Ví dụ 398**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(pyridin-3-yloxy)benzamit

**Ví dụ 398A**

Metyl este của axit 4-flo-2-(pyridin-3-yloxy)-benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế metyl 2,4-diflobenzoat cho etyl 2,4-diflobenzoat và 3-hydroxypyridin cho 5-hydroxyindazol trong ví dụ 20A.

**Ví dụ 398B**

Metyl este của axit 4-{4-[2-(4-Clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-(pyridin-3-yloxy)-benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 398A cho hợp chất ví dụ 20A trong ví dụ 20D.

**Ví dụ 398C**

Axit 4-{4-[2-(4-Clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-(pyridin-3-yloxy)-benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 398B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 398D**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(pyridin-3-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 398C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 173C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,36 (d, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,08 (t, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 7,00 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 3,99-3,93 (m, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,13 (m, 6H), 2,78 (br s, 2H), 2,30-2,05 (m, 10H), 1,98 (br s, 2H), 1,92-1,67 (m, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 399**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yloxy)benzamit

**Ví dụ 399A**

Tert-butyl 5-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Hỗn hợp bao gồm axit 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-ol clohydric (1,0g), di-tert-butyl dicacbonat (1,27g) và NaOH 1,0N (14,5mL) trong dioxan (20mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phân chia hỗn hợp phản ứng giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được trung hòa bằng HCl 5%. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khan ($MgSO_4$), lọc, và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh trên silicagel thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 399B**

Tert-butyl 5-(2-(etoxycarbonyl)-5-flophenoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 399A cho 5-hydroxyindazol trong ví dụ 20A.

**Ví dụ 399C**

Tert-butyl 5-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(etoxycarbonyl)phenoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 399B cho hợp chất ví dụ 20A trong ví dụ 20D.

**Ví dụ 399D**

Axit 2-(2-(tert-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 399C cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 399E**

2-(2-(tert-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic 3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)benzensulfonic anhydrua

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 399D cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177.

**Ví dụ 399F**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yloxy)benzamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 399E (0,058g) và axit trifloaxetic (1mL) trong diclometan (10mL) được khuấy trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi, và cặn được đưa vào etyl axetat. Sau đó được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, làm khan qua $MgSO_4$, lọc, và cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này. $^1H$ NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,36 (t, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H) 6,93-6,97 (m, 2H), 6,73 (d 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,33(d, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,05-3,09 (m, 6H), 2,77 (s, 2H), 2,17-2,24 (m, 6H), 1,98-1,99 (m, 2H), 1,60-1,63 (m, 2H0, 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 400**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 400A**

Tert-butyl este của axit 4-hydroxy-indazol-1-carboxylic và tert-butyl este của axit 4-hydroxy-indazol-2-carboxylic

4-Hydroxyindazol (3,94g) được thêm vào tetrahydrofuran (250mL) và làm lạnh đến 0°C bằng bể đá. Natri hydrua (60% phân tán trong dầu vô cơ, 1,23g) được thêm vào, và khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 5 phút. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy thêm trong 20 phút. Hỗn hợp được làm lạnh lại đến 0°C bằng bồn đá, và tert-butyldimetylclosilan (4,65g) được thêm vào. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Thể tích dung môi được giảm trong điều kiện chân không, lọc cặn trong điều kiện chân không qua miếng silicagel và rửa bằng etyl axetat, và loại bỏ dung môi dưới chân không. Bổ sung vào cặn axetonitril (200mL), di-tert-butyl dicacbonat (7,06g), và 4-(dimetylamino)pyridin (0,359g). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ, và loại bỏ dung môi dưới chân không. Thêm vào cặn tetrahydrofuran (200mL) và tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahyrdofuran, 82mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong bốn ngày, dung môi được loại trong điều kiện chân không, và cặn được đưa vào trong etyl axetat. Hỗn hợp được chiết bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, chiết bằng nước muối, và làm khan trên natri sulfat khan. Hỗn hợp được lọc trong chân không qua silicagel, và dung môi được loại trong điều kiện chân không thu được Hỗn hợp bao gồm hai sản phẩm, chúng được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

**Ví dụ 400B**

Metyl este của axit 4-flo-2-(1H-indazol-4-yloxy)-benzoic

Ví dụ 400A (5,56g) được thêm vào diglyme (200mL), và kali tert-butoxit (1M trong tetrahydrofuran, 30,8mL) được thêm vào. Hỗn hợp được trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, metyl 2,4-diflobenzoat được thêm vào, và hỗn hợp được gia nhiệt ở 115°C trong 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này, loại bỏ dung môi dưới chân không, cặn được đưa vào trong diclometan (100mL), và axit trifloaxetic (22,6mL) được thêm vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, loại bỏ dung môi dưới chân không, cặn được đưa vào trong etyl axetat và rửa bằng hỗn hợp natri bicacbonat trong nước bão hòa,

và lớp hữu cơ được làm khan bằng natri sulfat khan. Nguyên liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng 30% etyl axetat (trong hexan) tăng đến 40% etyl axetat (trong hexan).

**Ví dụ 400C**

Metyl este của axit 2-(1H-Indazol-4-yloxy)-4-piperazin-1-yl-benzoic

Ví dụ 400B (2,00g) và piperazin (2,71g) được thêm vào dimetylsulfoxit (60mL) và gia nhiệt đến 100°C trong một giờ. Làm lạnh hỗn hợp này, bổ sung vào diclometan, rửa bằng nước hai lần, rửa bằng hỗn hợp natri bicacbonat trong nước bão hòa, và làm khan trên Natri sulfat khan. Sau khi lọc, loại bỏ dung môi dưới chân không.

**Ví dụ 400D**

Metyl este của axit 4-{4-[2-(4-Clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)-benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 218A cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 400C cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 400E**

Axit 4-{4-[2-(4-Clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)-benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 400D cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 400F**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,09 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,16-7,05 (m, 4H), 6,99 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,19 (dd, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,25-3,12 (m, 6H), 2,78 (m, 2H), 2,30-2,16 (m, 6H), 1,97 (br s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 1,29 (m, 3H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 401**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 401A**

N-[(4-clo-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 1E và 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,04 (s, 1H), 8,17 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,11-7,01 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,10 (dd, 1H), 3,38-3,05 (m, 8H), 2,73 (br s, 2 H), 2,19 (m, 2H), 2,00 (br s, 2H), 1,44 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

**Ví dụ 401B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 173B cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 401A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,05 (br s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,11-7,03 (m, 4H), 6,98 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,69-3,52 (m, 4H), 3,12 (m, 6H), 2,76 (br s, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,28-2,16 (m, 6H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,97 (br s, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 6H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 402**

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế trans-4-morpholin-4-yl-xyclohexylamin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 401A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,02 (br s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,10-7,03 (m, 4H), 6,97 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,17 (t, 1H), 3,95 (m,

2H), 3,77 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,10 (m, 6H), 2,75 (br s, 2H), 2,28-2,14 (m, 8H), 2,06 (m, 2H), 1,97 (br s, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 403**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 403A**

Mety 4-flo-2-(3-flo-2-nitophenoxy)benzoat

Dung dịch chứa metyl 4-flo-2-hydroxybenzoat (3,0g) trong tetrahydrofuran (65mL) được bổ sung kali t-butoxit (1,979g) từng giọt. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút và dung dịch chứa 1,3-diflo-2-nitrobenzen (2,338g) trong tetrahydrofuran (15mL) được thêm vào từng giọt. Sau 1 giờ, phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 18 giờ. Dừng phản ứng này bằng nước (10mL), pha loãng bằng nước muối (75mL) và chiết bằng metylen clorua (2x 75mL). Sản phẩm thô được tách bằng cách cô và tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat 10, 20, 50% trong bước gradien hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 403B**

Metyl 2(3-(bis(4-metoxyphenyl)metylamino)-2-mitrophenoxy)-4-flobenzoat

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 403A (3,82g) và bis(4-metoxyphenyl)metanamin (4,51g) trong N-metyl-2-pyrolidinon (65mL) được bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (4,30mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 24 giờ. Sản phẩm thô, được tách bằng cách cô, được tinh chế trên silicagel, và được rửa giải bằng etyl axetat 10, 25, và 65% trong bước gradien hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 403C**

Metyl 2-(2-amino-3-(bis(4-metoxyphenyl)metylamino)phenoxy)-4-flobenzoat

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 403B (2,76g) trong tetrahydrofuran (125mL) trong lọ nén thép không gỉ được bổ sung chất xúc tác kẽm (2,76g). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ trong điều kiện khí hydro ở 30 psi và nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được lọc qua màng nylon để loại chất xúc tác, và cô đặc để thu được sản phẩm.

**Ví dụ 403D**

Metyl 2-(1-(bis(4-metoxyphenyl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-yloxy)-4-flobenzoat

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 403C (1,25g) trong trietyl orthoformat (30mL) được thêm vào axit clohydric đậm đặc (0,75mL). Khuấy hỗn hợp này trong 18 giờ, làm ngừng phản ứng bằng cách bổ sung từ từ dung dịch natri cacbonat trong nước 50% (100mL) và chiết bằng etyl axetat (2 x 100mL). Sản phẩm thô được tách bằng cách cô và tinh chế trên silicagel, và được rửa giải bằng etyl axetat 25, 50, và 70% trong bước gradien hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 403E**

Metyl 2-(1-(bis(4-metoxyphenyl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 403D (500mg), và piperazin (420mg) trong dimetylsulfoxit (9mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ. Sản phẩm thô được tách bằng cách cô và, sau đó phần nước bốc hơi, nó được tinh chế trên silicagel, và được rửa giải bằng metanol 5 và 10% trong bước gradien metylen clorua thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 403F**

Metyl 2-(1-(bis(4-metoxyphenyl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 403E (430mg) và hợp chất ví dụ 218A (259mg) trong diclometan (13mL), thêm natri triaxetoxybohydrua (323mg) từng phần. Sau khi khuấy 42 giờ, phản ứng được được làm ngừng từ từ bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước(80mL) và chiết bằng metylen clorua (2 X 70mL). Sản phẩm thô được tách bằng cách cô và tinh chế trên silicagel, và rửa giải bằng metanol 0, 2, 10% trong bước gradien metylen clorua thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 403G**

Axit 2-(1-(bis(4-metoxyphenyl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 403F (545mg) trong hỗn hợp bao gồm metanol (7,50mL) và tetrahydrofuran (7,50mL), thêm vào dung dịch chứa natri hydroxit (269mg) trong nước (3,0mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 50° C trong 18 giờ và sau đó cô đặc. Cặn được trộn với nước (100mL) và độ pH được điều chỉnh đến 7 bằng dung dịch axit clohydric 1M. Hỗn hợp được chiết bằng metanol 10% trong metylen

clorua (10 X 50mL), và các lớp hữu cơ gom lại được cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 403H**

2-(1-(bis(4-metoxyphenyl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-*N*-(3-nitro-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 403G (200mg), hợp chất ví dụ 1F (99mg), trietylamin (0,122mL), N,N-dimetylpyridin-4-amin (77mg) trong Hỗn hợp bao gồm diclometan (8mL) và N, N-dimetylformamit (1mL) được bổ sung axit $N^1$-((etylimino)metylen)-$N^3$,$N^3$-dimetylpropan-1,3-diamin clohydric (96mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ và sau đó cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel rửa giải bằng etyl axetat 80 và 100% trong bước gradien hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 403I**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 403H (174mg) và diclometan (25mL) được làm lạnh trong bể đá và 2,2,2-axit trifloaxetic (25mL) được bô sung từ từ từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 30 phút trong điều kiện nitơ và bể đá được bỏ đi. Khuấy phản ứng 18 giờ và sau đó cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký pha đảo với đệm amoni axetat trong axetonitril thu được hợp chất nêu ở đề mục này. $^1$H NMR (400 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,30 (d, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,72-6,66 (m, 2H), 5,53 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,03 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 404**

N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 404A**

5-clo-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 387A cho hợp chất ví dụ 329A và hợp chất ví dụ 306C cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 329B.

**Ví dụ 404B**

N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 404A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,09 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,03-7,10 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,76-3,81 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 3,04 (br s, 4H), 2,84 (br s, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 405**

N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 404A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 55B cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,21 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,73-3,79 (m, 2H), 3,55-3,61 (m, 2H), 3,08 (br s, 4H), 2,86 (br s, 2H), 2,31 (br s, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,79-1,90 (m, 4H), 1,36 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Ví dụ 406**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 385B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,03 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (s,

1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,00-7,08 (m, 4H), 6,77 (dd, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,77-3,81 (m, 2H), 3,58-3,63 (m, 2H), 3,20 (br s, 4H), 2,19 (br s, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,85-1,92 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 407**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 407A**

(*R*)-*tert*-butyl 1-(2, 2-difloetyl)pyrolidin-3-ylcarbamat

Dung dịch chứa (R)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat (500mg), 1,1-diflo-2-iotetan (618mg) trong N,N-dimetylformamit (6mL) được bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,403mL) và phản ứng khuấy trong 72 giờ ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng cô đặc và sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel và được rửa giải bằng metanol 0, 2, và 5% trong bước gradien metylen clorua thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 407B**

(*R*)-1-(2, 2-difloetyl)pyrolidin-3-amin

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 407A (525mg) trong hỗn hợp bao gồm diclometan (3mL) và metanol (2,0mL) được bổ sung hydro clorua, 4M trong dioxan (5,24mL). Khuấy phản ứng trong 3 giờ, và cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 407C**

(*R*)-4-(1-(2, 2-difloetyl)pyrolidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 407B (468mg) trong tetrahydrofuran (20mL), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (2,193mL) và N,N-dimetylformamit (2mL) được bổ sung 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (473mg) và hỗn hợp phản ứng được khuấy 72 giờ. Sản phẩm thô được tách bằng cách cô và được tinh chế trên silicagel, và được rửa giải bằng metanol 0,5, 2,5, và 5% trong gradien bước metylen clorua thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 407D**

(*R*)-2-(1-(bis(4-metoxyphenyl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-nitrophenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 407C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 403H.

**Ví dụ 407E**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 407D cho hợp chất ví dụ 403H trong ví dụ 403I. $^1$H NMR (400 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,26 (d, 1H), 8,60-8,55 (m, 2H), 8,39 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,72-6,69 (m, 2H), 6,00-6,33 (m, 1H), 5,27 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,96-2,86 (m, 4H), 2,81-2,74 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,26 (m, 3H), 2,13 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 408**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 408A**

2-(1-(bis(4-metoxyphenyl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-*N*-(4-((4-flotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metoxy)-3-nitorophenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 306D cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 403H.

**Ví dụ 408B**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 408A cho hợp chất ví dụ 403H trong ví dụ 403I. $^1$H NMR (400 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,01 (d, 1H), 8,57 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,73-6,70 (m, 2H), 5,35 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 2,07 – 192 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 409**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 409A**

(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl metansulfonat

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 306C (1,4g), metansulfonyl clorua (1,054mL), trietylamin (2,99mL), và 4-(dimetylamino)pyridin (0,051g) trong $CH_2Cl_2$ (20mL) được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, cô đặc và sắc ký trên silicagel với 30% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải thu được sản phẩm.

**Ví dụ 409B**

2-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 409A (1,8g) và kali phtalimit (2,356g) trong N,N-dimetylformamit (30mL) được gia nhiệt ở 150°C qua đêm, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khan ($MgSO_4$), lọc, cô đặc và sắc ký trên silicagel bằng 30% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải thu được sản phẩm.

**Ví dụ 409C**

(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 409B (1,4g) và hydrazin (1,548mL) trong etanol (40mL) được gia nhiệt qua đêm ở 70°C, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, tạo huyền phù $CH_2Cl_2$ (200mL) và chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc. Cô đặc dịch lọc này và sắc ký trên silicagel với etyl axetat/metanol/$NH_4OH$ tỷ lệ 100:5:1 làm dung môi rửa giải thu được sản phẩm.

**Ví dụ 409D**

4-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hỗn hợp bao gồm 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (0,44g), hợp chất ví dụ 409C (0,266g), và trietylamin (1,11mL) trong tetrahydrofuran (10mL) được gia nhiệt qua đêm ở 70°C, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khan ($MgSO_4$), lọc, cô đặc và sắc ký trên silicagel với etyl axetat 50% trong hexan làm dung môi rửa giải thu được sản phẩm.

**Ví dụ 409E**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 409D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,09 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,04-7,13 (m, 5H), 6,79 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,70-3,79 (m, 4H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,15 (br s, 4H), 2,78 (br s, 2H), 2,32 (br s, 4H), 2,17 (br s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,75-1,83 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 410**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 410A**

5-nitro-3-(triflometyl)pyridin-2-ol

3-(Triflometyl)pyridin-2-ol (2,3g) được thêm vào axit sulfuric đậm đặc (15mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 5 phút. Vào dung dịch này, thêm vào axit nitric (khói) (6mL) từng giọt trong 5 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và được gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp phản ứng được rót vào trong đá (200g), và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat ba lần. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khan qua $MgSO_4$, lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 410B**

2-clo-5-nitro-3-(triflometyl)pyridin

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 410A (1,69g), phospho pentaclorua (2,03g), và phosphoryl triclorua (0,97mL) được gia nhiệt ở 90°C trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp phản ứng được rót vào trong đá, và chiết bằng etyl axetat ba lần. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, làm khan qua $MgSO_4$, lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng etyl axetat\hexan tỷ lệ 1:9 thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 410C**

Hỗn hợp bao gồm sắt (1,5g) và amoni clorua (2,38g) trong nước (40mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Huyền phù thu được được bổ sung hợp chất của Ví dụ 410B trong metanol (40mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung sắt (1,8g) vào hỗn hợp phản ứng, và nó được khuấy trong 3 giờ nữa. Chất rắn từ hỗn hợp phản ứng được lọc riêng, và dịch lọc được phân chia giữa nước và etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khan qua $MgSO_4$, lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng 1:4 etyl axetat\hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 410D**

6-clo-5-(triflometyl)pyridin-3-sulfonyl clorua

Trong điều kiện làm lạnh bằng đá, thionyl clorua (4mL) được thêm vào từng giọt trong 20 phút vào nước (27mL). Khuấy hỗn hợp này qua đêm trong 12 giờ thu được dung dịch chứa $SO_2$. Theo cách riêng rẽ, hợp chất ví dụ 410C (1,14g) trong dioxan (5mL) được thêm vào HCl đậm đặc (20mL) ở 0°C. Dung dịch được khuấy trong 5 phút. Bổ sung vào hỗn hợp này natri nitrit (0,44g) trong nước (6mL) từng giọt ở 0°C. Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Trong khoảng thời gian phản ứng, chất rắn bất kỳ tạo ra được nghiền bằng đũa thủy tinh để để đảm bảo rằng hợp chất của Ví dụ 410C được phản ứng hoàn toàn. Dung dịch chứa $SO_2$ được bổ sung đồng(I) clorua (0,115g). Sau đó, dung dịch này được bổ sung hợp chất ví dụ 410C được diazo hóa ở 0°C. Dung dịch được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối, làm khan qua $MgSO_4$, lọc, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel rửa giải bằng etyl axetat\hexan tỷ lệ 1:20 thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 410E**

6-clo-5-(triflometyl)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 410D cho 5-bromo-6-clopyridin-3-sulfonyl clorua trong ví dụ 329A.

**Ví dụ 410F**

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 410E cho hợp chất ví dụ 329A và hợp chất ví dụ 306C cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 329B.

**Ví dụ 410G**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 410F cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,05 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,00-7,08 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,56 (d, 2H), 3,77-3,80 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 2H), 3,18 (br s, 2H), 2,32 (br s, 4H), 2,18 (br s, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,81-1,90 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 411**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 432A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,09 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,11-7,07 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,24-3,10 (m, 6H), 2,93 (d, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,34-2,10 (m, 8H), 1,97 (bs, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,47-0,26 (m, 4H).

**Ví dụ 412**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 412A**

Tert-butyl (4,4-difloxyclohexyl)metylcarbamat

Tert-butyl (4-oxoxyclohexyl)metylcarbamat (5g) và dietylaminosulfur triflorua (7,45g) được khuấy trong diclometan (100mL) trong 24 giờ. Hỗn hợp được được làm ngừng đệm pH 7 (100mL), và rót vào trong ete (400mL). Dung dịch thu được được tách, và lớp hữu cơ được rửa hai lần với nước, và một lần với nước muối, và sau đó cô để thu được sản phẩm thô và floolefin với tỷ lệ 3:2. Sản phẩm thô được đưa vào trong tetrahydrofuran (70mL) và nước (30mL), và N-metylmorpholin-N-oxit (1,75g), và $OsO_4$

(dung dịch 2,5% trọng lượng trong t-butanol) được bổ sung vào, và khuấy hỗn hợp này trong 24 giờ. $Na_2S_2O_3$ (10g) sau đó được bổ sung vào, và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Hỗn hợp sau đó được pha loãng bằng ete (300mL), và dung dịch thu được được tách, và sắc hai lần với nước, và một lần với nước muối, và cô đặc. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng etyl axetat 5-10% trong hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 412B**

(4,4-difloxyclohexyl)metanamin

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 412A (3g) trong diclometan (35mL), axit trifloaxetic (15mL), và trietylsilan (1mL) được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch được cô đặc, sau đó cô đặc từ toluen, và để trong điều kiện chân không cao trong 24 giờ. Chất bán rắn được đưa vào trong ete/hexan và lọc thu được sản phẩm là muối axit trifloaxetic của nó.

**Ví dụ 412C**

4-((4,4-difloxyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 412B cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 412D**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 412C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,16 (s, 1H), 11,70 (br s, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,61 (dd, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,02-7,20 (m, 4H), 6,88 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 3,22 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 7H), 2,14 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,27-1,39 (m, 3H), 1,00 (s, 6H).

**Ví dụ 413**

N-[(5-clo-6-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 413A**

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 387A cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit và hợp chất ví dụ 409C cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 413B**

N-[(5-clo-6-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 413A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,14 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,31 (br s, 1H), 7,08-7,17 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,70-3,78 (m, 4H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,18 (br s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,26 (br s, 4H), 2,17 (br s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 414**

Trans-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 414A**

Cis-(4-metoxyxyclohexyl)metanol và Trans-(4-metoxyxyclohexyl)metanol

Etyl 4-metoxyxyclohexancarboxylat (1g) trong tetrahydrofuran (10mL) được xử lý với $LiAlH_4$ 1,0N trong THF (2mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ. Dừng phản ứng này bằng nước (0,6mL) sau đó dung dịch NaOH 2,0N (0,2mL). Khuấy hỗn hợp này trong thêm 20 phút, và lọc bỏ chất rắn. Dịch lọc được đưa vào trong etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khan qua $MgSO_4$, lọc, và cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này là Hỗn hợp bao gồm đồng phân cis và trans.

**Ví dụ 414B**

5-clo-6-((trans-4-metoxyxyclohexyl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 387A cho hợp chất ví dụ 329A và hợp chất ví dụ 414A cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 329B. Các đồng phân trans được tách bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel.

**Ví dụ 414C**

Trans-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 414B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,10 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,03-7,10 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,19 (d, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,20 (m, 4H), 3,07-3,10 (m, 2H), 2,93 (br s, 2H), 2,39 (s, 4H), 2,18 (s, 2H), 1,98-2,02 (m, 4H), 1,70-1,86 (m, 3H), 1,42 (t, 2H), 1,08-1,17 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 415**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(2,2-difloetyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

**Ví dụ 415A**

*tert*-Butyl 2-((2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế *tert*-butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 415B**

4-(morpholin-2-ylmetylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 415A (0,8g) trong metylen clorua (10mL) và axit trifloaxetic (10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi và nghiền cặn bằng dietyl ete. Chất rắn thu được được hòa tan trong dung dịch natri cacbonat 5% (20mL). Dung dịch được bốc hơi đến khô và chất rắn thu được được nghiền với dung dịch chứa 10% metanol trong diclometan nhiều lần. Làm bay hơi dung dịch hữu cơ thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 415C**

4-((4-(2, 2-difloetyl)morpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 415B (633mg) trong *N,N*-dimetylformamit (10mL) khan được bổ sung natri cacbonat (254mg) và 2, 2-difloetyl

iodua (422mg). Sau khi khuấy ở 110°C trong 48 giờ, hỗn hợp được cô đặc. Cặn được trộn với nước (20mL) và chiết bằng etyl axetat. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng 10% metanol trong metylen clorua thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 415D**

2-(1*H*-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-*N*-{[4-({[4-(2,2-difloetyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 415C cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,26 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,72-6,69 (m, 2H), 6,31, 6,20, 6,09 (tt, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,68 (dt, 1H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,97 (d, 1H), 2,83-2,75 (m, 4H), 2,69 (d, 1H), 2,35 (dt, 1H), 2,27-2,23 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 416**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-flo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 416A**

5-bromo-3-flo-2-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 306C cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và 5-bromo-2,3-diflopyridin cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 279A.

**Ví dụ 416B**

Tert-butyl 5-flo-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-ylcarbamat

Ví dụ 416A (0,658g), tert-butyl carbamat (0,300g), paladi(II) axetat (0,024g), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (0,093g) và xesi cacbonat (1,044g) được gộp lại trong ống 20mL với dioxan (10,7mL). Ống này được sục nitơ, đậy nắp và khuấy ở 100°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khan ($MgSO_4$), lọc, cô đặc và sắc ký trên silicagel với etyl axeat 20% trong hexan làm dung môi rửa giải.

**Ví dụ 416C**

5-flo-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonyl clorua

Trong điều kiện đá lạnh, thionyl clorua (1,563mL) được thêm vào từng giọt trong 20 phút vào nước (9mL). Khuấy hỗn hợp này trong 12 giờ thu được dung dịch chứa $SO_2$. Theo cách riêng rẽ, hợp chất ví dụ 416B (0,295g) được thêm vào hỗn hợp bao gồm dioxan (3,2mL) và HCl đậm đặc (8mL) ở 0°C. Dung dịch được khuấy trong 15 phút, xử lý với dung dịch chứa natri nitrit (0,065g) trong nước (2mL) từng giọt ở 0°C và khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Dung dịch chứa $SO_2$ được làm lạnh đến 0°C, xử lý liên tiếp bằng đồng(I) clorua (0,042g) và hỗn hợp diazo hóa, và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được chiết bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được làm khan ($MgSO_4$), lọc và cô đặc. Dịch cô được sắc ký trên silicagel với etyl axeat 5-10% trong hexan làm dung môi rửa giải.

**Ví dụ 416D**

5-flo-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 416C (0,08 g,) trong isopropanol (2mL) ở 0°C được xử lý với amoni hydroxit (1,70mL) và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô, tạo huyền phù trong nước, lọc, rửa bằng nước và sấy khô trong điều kiện chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 416E**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-flo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 416D cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400 MHz, PYRIDIN-$d_5$) δ 14,67 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,87 (m, 2H), 6,47 (d, 1H), 4,56 (d, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,24 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

**Ví dụ 417**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 417A**

2-(1-(bis(4-metoxyphenyl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-*N*-(3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperidin-4-ylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 173C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 403H.

**Ví dụ 417B**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 417A cho hợp chất ví dụ 403H trong ví dụ 403I. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,27 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 5,34 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,67-1,52 (m, 6H), 1,38 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 418**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 418A**

2-(1-(bis(4-metoxyphenyl)metyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-*N*-(4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 403H.

**Ví dụ 418B**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 418A cho hợp chất ví dụ 403H trong ví dụ 403I. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,25 (m,

1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 5,52 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (m, 6H), 1,97-1,90 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 419**

N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 419A**

Tert-butyl 4-flo-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat

1-Tert-butyl 4-etyl 4-flopiperidin-1,4-dicarboxylat (1,0g) trong tetrahydrofuran (10mL) ở 0°C được xử lý với dung dịch chứa $LiAlH_4$ 1N trong tetrahydrofuran (2,54mL), khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, xử lý lần lượt từng giọt với nước (0,2mL) và dung dịch chứa NaOH 2N trong nước (0,6mL), và khuấy trong 1 giờ. Chất rắn được loại bằng cách lọc qua miếng đất tảo được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được rửa bằng nước và nước muối, làm khan ($MgSO_4$), lọc và cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 419B**

tert-butyl 4-((3-clo-5-sulfamoylpyridin-2-yloxy)metyl)-4-flopiperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 419A cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và hợp chất ví dụ 387A cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 279A.

**Ví dụ 419C**

Muối của axit 5-clo-6-((4-flopiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit, 2 trifloaxetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 419B cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

**Ví dụ 419D**

5-clo-6-((1-(xyanometyl)-4-flopiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 419C (0,166g) trong axetonitril (3,00mL) được xử lý với 2-cloaxetonitril (0,027g) và natri cacbonat (0,064g), gia nhiệt ở 60°C qua đêm, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và sắc ký trên silicagel với metanol từ 0 đến 3% trong $CH_2Cl_2$ làm dung môi

rửa giải. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong nước, lọc, rửa bằng nước và dietyl ete, và sấy khô trong lồng chân không ở 80°C thu được hợp chất nêu ở đề mục này

**Ví dụ 419E**

N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 419D cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400 MHz, PYRIDIN-$d_5$) δ 14,70 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,39 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,87 (m, 2H), 6,50 (d, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,72 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

**Ví dụ 420**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 420A**

5-clo-6-((tetrahydrofuran-3-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 387A cho hợp chất ví dụ 329A và (tetrahydrofuran-3-yl)metanol cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 329B.

**Ví dụ 420B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 420B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,07 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,03-7,09 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,13 (dd, 1H), 4,25-4,37 (m, 2H), 3,77-3,81 (m, 2H), 3,64-3,70 (m, 2H), 3,54-3,57 (m, 2H), 3,17 (br s, 4H), 2,89 (br s, 2H), 2,68-2,71 (m, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,16-2,18 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 3H), 1,66-1,71 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 421**

Trans-N-({5-clo-6-[(4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 421A**

6-((trans-4-(tert-butyldimetylsilyloxy)xyclohexyl)metoxy)-5-clopyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 387A cho hợp chất ví dụ 329A và trans-4-(tert-butyldimetylsilyloxy)xyclohexylmetanol, tổng hợp theo quy trình nêu trong WO 2008/124878 (trang 100), cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 329B.

**Ví dụ 421B**

Trans-N-({5-clo-6-[(4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 421A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177, sau khi loại nhóm *tert*-butyldimetylsilyl bằng axit trifloaxetic. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,12 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,07-7,13 (m, 4H), 6,83 (dd, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,22 (br s, 4H), 2,36-2,40 (m, 3H), 2,20-2,24 (m, 2H), 2,02-2,03 (m, 2H), 1,75-1,89 (m, 5H), 1,45 (t, 2H), 1,11-1,21 (m, 4H), 0,98 (s, 6H).

**Ví dụ 422**

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 422A**

(R)-tert-butyl 3-(3-clo-5-sulfamoylpyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế (R)-tert-butyl 3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 387B.

**Ví dụ 422B**

Muối (R)-5-clo-6-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamithydroclorua

Ví dụ 422A (480mg) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (10mL) sau đó bổ sung hydro clorua trong dung dịch dioxan (4M, 2,5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua

đêm ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi dưới chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 422C**

(R)-5-clo-6-(1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit

Hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất thu được trong ví dụ 422B (353mg), 1,1-diflo-2-iotetan (268mg) và $Na_2CO_3$ (283mg) trong N,N-dimetylformamit (10mL) được gia nhiệt qua đêm ở 80°C. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khan qua Natri sulfat khan, và cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô này bằng 2,5-3% metanol/diclometan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 422D**

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 422C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 12,98 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,73 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,10 (m, 2H), 5,37 (m, 1H), 2,92 (m, 11H), 2,56 (m, 2H), 2,24 (m, 7H), 1,99 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,39 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 423**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit

**Ví dụ 423A**

(*S*)-*tert*-Butyl 2-((3-clo-5-sulfamoylpyridin-2-yloxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (*S*)-*tert*-butyl 2-(hydroxymetyl)morpholin-4-carboxylat cho 4-hydroxymetyl-tetrahydropyran trong ví dụ 387B.

**Ví dụ 423B**

(*S*)-5-clo-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 423A cho hợp chất ví dụ 415A trong ví dụ 415B.

**Ví dụ 423C**

(*S*)-5-clo-6-((4-(2-(dimetylamino)axetyl)morpholin-2-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 423B (0,32g) trong N,N-dimetylformamit khan (10mL) được thêm vào natri cacbonat (0,165g) và 2-(dimetylamino)axetyl clorua hydroclorua (0,40g). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp được cô đặc đến khô. Cặn được trộn với dung dịch $Na_2CO_3$ 5% (20mL) và chiết bằng etyl axetat. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng 10% metanol trong diclometan bão hòa bằng amoni thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 423D**

2-(1*H*-benzimidazol-4-yloxy)-*N*-[(5-clo-6-{[(2*S*)-4-(*N,N*-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 423C cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,08 (d, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,73-6,69 (m, 2H), 4,86-4,36 (m, 4H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,62-3,18 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,87 (t, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,33 (m, 6H), 2,26 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 424**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-[(5-clo-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit

**Ví dụ 424A**

(*R*)-*tert*-butyl 2-((3-clo-5-sulfamoylpyridin-2-yloxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (*R*)-tert-butyl 2-(hydroxymetyl)morpholin-4-carboxylat cho 4-hydroxymetyl-tetrahydropyran trong ví dụ 387B.

**Ví dụ 424B**

(R)-5-clo-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 424A cho hợp chất ví dụ 415A trong ví dụ 415B.

**Ví dụ 424C**

(*R*)-5-clo-6-((4-(2-(dimetylamino)axetyl)morpholin-2-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 424B cho hợp chất ví dụ 423B trong ví dụ 423C.

**Ví dụ 424D**

2-(1*H*-benzimidazol-4-yloxy)-*N*-[(5-clo-6-{[(2*R*)-4-(*N,N*-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 424C cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,08 (d, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,73-6,69 (m, 2H), 4,86-4,36 (m, 4H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,62-3,18 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,87 (t, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,33 (m, 6H), 2,26 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 425**

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 423C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo bằng hệ Waters Preparative LC4000 với cột Phenomenex Luna C18 và pha động nước-axetonitril được đệm bằng amoni axetat. $^1$H NMR (500MHz, pyridin-$d_5$) δ 8,87 (dd, 1H), 8,40 (t, 2H), 8,13 (dd, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,15-7,10 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,50 (dd, 1H), 4,84-4,46 (m, 4H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,60-3,33 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 6H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 12H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

**1250969 Ví dụ 426 Gary Wang**

N-[(5-clo-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 424C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G, và được tinh chế bằng HPLC pha đảo bằng hệ Waters Preparative LC4000 với cột Phenomenex Luna C18 và pha động nước-axetonitril được đệm bằng amoni axetat. $^1$H NMR (500MHz, pyridin-$d_5$) δ 8,87 (dd, 1H), 8,40 (t, 2H), 8,13 (dd, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,15-7,10 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,50 (dd, 1H), 4,84-4,46 (m, 4H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,60-3,33 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 6H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 12H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

**Ví dụ 427**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 387B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,09 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,03-7,10 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,19 (br s, 4H), 2,91 (br s, 2H), 2,36-2,40 (br, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,64-1,68 (m, 2H), 1,34-1,43 (m, 4H), 1,11-1,21 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 428**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(xyanometyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 428A**

8-{4-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enylmetyl]piperazin-1-yl}-6-oxa-2,11a-diazadibenzo[c,d,g]azulen-11-on

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 403G (4,5g) trong diclometan khan (100mL) được làm lạnh trong bể đá và N,N-dimetylformamit xúc tác được thêm vào. Sau đó nó được bổ sung từng giọt dung dịch chứa oxalyl diclorua (1,231mL) trong metylen clorua khan (5mL). Bể đá được loại và phản ứng khuấy trong 1 giờ trong khi làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Phản ứng được làm ngừng bằng cách bổ sung đá (150mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100mL). Hỗn hợp được pha loãng thêm bằng dung dịch

natri bicacbonat bão hòa (200mL) và metylen clorua (200mL). Lớp hữu cơ được tinh chế trên silicagel, và được rửa giải bằng etyl axetat 0, 10, 25, và 100% trong bước gradien metylen clorua thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 428B**

(*R*)-*tert*-butyl 3-(2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)pyrolidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa (R)-tert-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat (1,0g), tetrahydrofuran (50mL), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (5,61mL) và N,N-dimetylformamit (10mL) được bổ sung 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (1,212g) và khuấy hỗn hợp này trong 18 giờ. Sản phẩm thô được tách bằng cách cô và nguyên liệu này được tinh chế trên silicagel, và rửa giải bằng etyl axetat 30, 50, và 75% trong bước gradien hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 428C**

(*R*)-3-nitro-4-(pyrolidin-3-ylamino)benzensulfonamit

Huyền phù chứa hợp chất thu được trong ví dụ 428B (2,018g) trong diclometan khan (25mL) được làm lạnh trong bể đá và axit 2,2,2-trifloaxetic (20mL) được thêm vào. Sau khi khuấy 15 phút, bể đá được loại và phản ứng được để cho tăng lên nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng cô đặc và hòa tan phần cặn trong nước và bazơ hóa bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa. Hỗn hợp được chiết đi chiết lại bằng 10% metanol trong metylen clorua và lớp hữu cơ được cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 428D**

(*R*)-4-(1-(xyanometyl)pyrolidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 428C (440mg) trong N, N-dimetylformamit khan (10mL) được bổ sung natri cacbonat (132mg). Huyền phù thu được được bổ sung 2-bromoaxetonitril (0,077mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 18 giờ. Nguyên liệu thô được tách bằng cách cô và được tinh chế trên silicagel, và được rửa giải bằng metanol 0,5, 2,5, và 5% trong bước gradien metylen clorua thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 428E**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(xyanometyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 428D (82,6mg) trong tetrahydrofuran (7mL), thêm 2,3,4,6,7,8,9,10-octahydropyrimido[1,2-a]azepin (0,063mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 45 phút và dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 428A (117mg) trong tetrahydrofuran (3mL) được thêm vào. Sau khi khuấy 18 giờ, sản phẩm thô được tách bằng cách cô và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo với đệm amoni axetat trong axetonitril thu được hợp chất nêu ở đề mục này. $^1$H NMR (400 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,27 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,69 (m, 2H), 5,73 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,96 – 287, (m, 2H), 2,81-2,76 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,32-2,23 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 429**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

**Ví dụ 429A**

(*R*)-4-(1-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)pyrolidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 1-bromo-2-(2-metoxyetoxy)etan cho 2-bromoaxetonitril trong ví dụ 428D.

**Ví dụ 429B**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 429A cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (400 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,26 (d, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,38 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,71-6,69 (m, 2H), 5,33 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 2,77 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 430**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetylglyxyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 430A**

*R*)-4-(1-(2-(dimetylamino)axetyl)pyrolidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2-(dimetylamino)axetyl clorua cho 2-bromoaxetonitril trong ví dụ 428D.

**Ví dụ 430B**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetylglyxyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 430A cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (400 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,25 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,47-8,35 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,16 – 6,92 (m, 4H), 6,71 (m, 2H), 5,55 (m, 1H), 4,34-4,18 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,84-3,63 (m, 3H), 3,44-3,34 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,43 (m, 6H), 2,25 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 2,03 – 1,83 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 431**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

**Ví dụ 431A**

4-((4-(xyanometyl)morpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-bromo-axetonitril cho 2, 2-difloetyl iodua trong ví dụ 415C ở nhiệt độ môi trường.

**Ví dụ 431B**

2-(1*H*-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-*N*-{[4-({[4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 431A cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,25 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m,

2H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,66 (dt, 1H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,90 (d, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,61 (d, 1H), 2,51 (dt, 1H), 2,40 (t, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 432**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 432A**

4-((4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 415B (0,633g) và (1-etoxyxyclopropoxy)trimetylsilan (1,601mL) trong metanol khan (15mL) và axit axetic (1,7mL) được hồi lưu trong 30 phút và để cho lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Natri xyanobohydrua (0,377g) sau đó được bổ sung và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng cô đặc đến khô. Cặn được trộn với dung dịch $Na_2CO_3$ 5% trong nước (25mL) và chiết bằng etyl axetat. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel rửa giải bằng 5% và 10% metanol trong diclometan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 432B**

2-(1*H*-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-*N*-[(4-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 432A cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,25 (d, 1H), 8,89 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,60 (dt, 1H), 3,55-3,41 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,96 (d, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,35 (dt, 1H), 2,26-2,20 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,47-0,37 (m, 4H).

**Ví dụ 433**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(4-oxetan-3-ylmorpholin-2-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 433A**

3-nitro-4-((4-(oxetan-3-yl)morpholin-2-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế oxetan-3-on cho (1-etoxyxyclopropoxy)-trimetylsilan trong ví dụ 432A.

**Ví dụ 433B**

2-(1*H*-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-*N*-[(3-nitro-4-{[(4-oxetan-3-ylmorpholin-2-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 433A cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,25 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 4,69-4,62 (m, 4H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,69 (dt, 1H), 3,55-3,35 (m, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,74 (d, 1H), 2,44 (d, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,87 (t, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 434**

N-{[5-clo-6-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}oxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 434A**

(R)-5-clo-6-(1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yloxy)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 422B (278mg) và 1,3-diflopropan-2-on (94mg) được tạo huyền phù trong dicloetan (10mL). N,N-dimetylformamit (1,5mL) được thêm vào từng giọt cho đến khi hình thành huyền phù như sữa màu trắng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút sau đó bổ sung natri triaxetoxybohydrua (424mg). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ dung môi dưới chân không, và tinh chế nguyên liệu thô này bằng 2,5-5% metanol/diclometan thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 434B**

N-{[5-clo-6-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}oxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 434A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 12,96 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,72 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,09 (dd, 3,05Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,66 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 2,91 (m, 12H), 2,23 (m, 7H), 1,97 (s, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 435**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 435A**

(R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-amin

Dung dịch chứa (R)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat (0,500g) và 1,3-diflopropan-2-on (0,278g) trong diclometan (5mL) được bổ sung natri triaxetoxybohydrua (0,853g). Sau khi khuấy trong 1 giờ, dừng phản ứng này bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (5mL). Hỗn hợp được chiết bằng diclometan (25mL), và làm khan lớp hữu cơ qua magie sulfat khan, lọc, và cô đặc. Cặn thu được được xử lý với HCl (4,0M trong 1,4-dioxan, 4mL) và metanol (1mL) và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 435B**

(R)-4-(1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (0,272g) và hợp chất ví dụ 435A (0,195g) trong tetrahydrofuran (3,0mL) được bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,512mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 6 giờ, cô đặc phản ứng, nạp lên trên silicagel (Reveleris 40g) và sản phẩm được rửa giải bằng gradien 25-100% etyl axetat/hexan trong 30 phút thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 435C**

Metyl este của axit 4-{4-[2-(4-Clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-[1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-4-yloxy]-benzoic

Ví dụ 400D (1000mg) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (12mL) và natri hydrua (60% trong dầu vô cơ, 45mg) được thêm vào. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (299mg) được thêm vào, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Dung dịch được thêm vào to nước và chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, làm khan trên natri sulfat khan, lọc, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng 30-50% etyl axetat trong hexan.

**Ví dụ 435D**

Axit 4-{4-[2-(4-Clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-[1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-4-yloxy]-benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 435C cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 435E**

N-{4-{4-[2-(4-Clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-[1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-4-yloxy]-benzoyl}-4-[(R)-1-(2-flo-1-flometyl-etyl)-pyrolidin-3-ylamino]-3-nitro-benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 435D cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 435B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 435F**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Ví dụ 435E (103mg) được hòa tan trong axit trifloaxetic (1,8mL) và nước (0,2mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Dung môi được loại trong điều kiện chân không, cặn được hòa tan trong 1,4-dioxan (2mL) và xử lý với 1M natri hydroxit (1mL), và dung dịch khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch được bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và chiết bằng diclometan. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, làm khan trên natri sulfat khan, lọc, và dung môi được loại trong điều kiện chân không. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,09 (bs, 1H), 8,37 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,58-7,45 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,17-7,03 (m, 4H), 6,95 (dd, 1H), 6,84-6,76 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,17 (t, 1H), 4,72 (d, 2H), 4,56 (d, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,17

(m, 4H), 3,12-3,03 (m, 2H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,86-2,73 (m, 4H), 2,40-2,14 (m, 6H), 1,97 (bs, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 436**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 436A**

4-(1-xyclopropyl-piperidin-4-ylamino)-3-nitro-benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 1-xyclopropyl-piperidin-4-ylamin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 436B**

N-{4-{4-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-[1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-4-yloxy]-benzoyl}-4-(1-xyclopropyl-piperidin-4-ylamino)-3-nitro-benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 435D cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 436A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 436C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 436B cho hợp chất ví dụ 435E trong ví dụ 435F. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,05 (bs, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,77 (bs, 1H), 7,57 (td, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,09-7,03 (m, 4H), 6,98 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,48 (bs, 1H), 6,17 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,12 (bs, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,76 (bs, 2H), 2,21 (m, 8H), 1,97 (bs, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,46 (d, 2H), 0,35 (bs, 2H).

**Ví dụ 437**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

**Ví dụ 437A**

(*R*)-*tert*-butyl 2-((2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (*R*)-*tert*-butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 437B**

(*S*)-4-(morpholin-2-ylmetylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 437A cho hợp chất ví dụ 415A trong ví dụ 415B.

**Ví dụ 437C**

(*R*)-4-((4-(2-(dimetylamino)axetyl)morpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 437B cho hợp chất ví dụ 423B trong ví dụ 423C.

**Ví dụ 437D**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 437C cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,25 (s, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 4,75, 4,50 (dd, 1H), 4,33,4,02 (dd, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,65-3,40 (m, 3H), 3,33 (dd, 1H), 3,25-3,10 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,27-2,25 (m, 8H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 438**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

**Ví dụ 438A**

(*S*)-*tert*-butyl 2-((2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (*S*)-*tert*-butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 438B**

(*R*)-4-(morpholin-2-ylmetylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 438A cho hợp chất ví dụ 415A trong ví dụ 415B.

**Ví dụ 438C**

(*S*)-4-((4-(2-(dimetylamino)axetyl)morpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 438B cho hợp chất ví dụ 423B trong ví dụ 423C.

**Ví dụ 438D**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 438C cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,25 (s, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 4,75, 4,50 (dd, 1H), 4,33,4,02 (dd, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,65-3,40 (m, 3H), 3,33 (dd, 1H), 3,25-3,10 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,27-2,25 (m, 8H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 439**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 439A**

3-nitro-4-((tetrahydrofuran-3-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (tetrahydrofuran-3-yl)metylamin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 439B**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 439A cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,26 (d, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,83-3,68 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 2,00-1,93 (m, 3H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 440**

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 311B cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,29 (d, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,72-6,68 (m, 2H), 5,97 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,14 (t, 2H), 3,02 (m, 5H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,01 (m, 2H), 0,94(s, 6H).

**Ví dụ 441**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 409D cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,27 (d, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,14-7,02 (m, 3H), 6,70 (m, 2H), 6,49 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 3H), 3,65 (d, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,92-1,76 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 442**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-flo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 416D cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,02 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,89-3,74 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,16 (m, 4H), 2,02 – 1,81 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 443**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 404A cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,12 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,73-6,69 (m, 3H), 6,56 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,91-3,76 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,99-1,85 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 444**

N-{[5-clo-6-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}metoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 444A**

(R)-5-clo-6-((1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 445B cho hợp chất ví dụ 422B trong ví dụ 434A.

**Ví dụ 444B**

N-{[5-clo-6-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}metoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 444A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 12,98 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,73 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,64

(s, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,56 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,98 (m, 4H), 1,54 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

**Ví dụ 445**

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 445A**

(R)-tert-butyl 3-((3-clo-5-sulfamoylpyridin-2-yloxy)metyl)pyrolidin-1-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (R)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 387B.

**Ví dụ 445B**

(R)-5-clo-6-(pyrolidin-3-ylmetoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 445A cho hợp chất ví dụ 422A trong ví dụ 422B.

**Ví dụ 445C**

(R)-5-clo-6-((1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 445B cho hợp chất ví dụ 422B trong ví dụ 422C.

**Ví dụ 445D**

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 445C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 12,98 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,72 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,10 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,82 (m, 5H), 2,62 (m, 3H), 2,24 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 446**

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 446A**

2-[1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-4-yloxy]-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(4-((trans-4-metoxyxyclohexyl)metylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 435D cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 311B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 446B**

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 446A cho hợp chất ví dụ 435E trong ví dụ 435F. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,08 (bs, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,17-3,00 (m, 5H), 2,78 (bs, 2H), 2,30-2,13 (m, 8H), 2,02 (m, 2H), 1,97, (bs, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 1,07 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 447**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 447A**

N-{4-{4-[2-(4-Clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-[1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-4-yloxy]-benzoyl}-4-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 435D cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 297A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 447B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 447A cho hợp chất ví dụ 435E trong ví dụ 435F. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,04 (bs, 1H), 8,07 (bs, 1H), 7,78 (t, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,48 (bs, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,92-3,76 (m, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,48 (td, 2H), 3,14 (bs, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,38-2,13 (m, 6H), 1,97 (bs, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 448**

N-({5-clo-6-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 448A**

Amit của axit 5-clo-6-(1-xyclopropyl-piperidin-4-ylamino)-pyridin-3-sulfonic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 1-xyclopropyl-piperidin-4-ylamin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin và hợp chất ví dụ 387A cho 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 448B**

5-Clo-6-(1-xyclopropyl-piperidin-4-ylamino)-pyridin-3-sulfonic acid 4-{4-[2-(4-clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-[1-(2-trimetylsilanyl-etoxymetyl)-1H-indazol-4-yloxy]-benzoylamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 435D cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 448A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 448C**

N-({5-clo-6-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 448B cho hợp chất ví dụ 435E trong ví dụ 435F. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,03 (bs, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,79 (bs, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,43 (bs, 1H), 6,19 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,75 (bs, 2H), 2,37-2,10 (m, 9H), 1,97 (bs, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,42 (d, 2H), 0,33 (bs, 2H).

**Ví dụ 449**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-({5-clo-6-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit

**Ví dụ 449A**

5-clo-6-(1-xyclopropylpiperidin-4-ylamino)pyridin-3-sulfonamit

Hỗn hợp bao gồm hợp chất thu được trong ví dụ 387A (0,4g), 1-xyclopropylpiperidin-4-amin (0,3g) và N,N-diisopropyletylamin (0,37mL) trong dioxan (3mL) được gia nhiệt ở 100° C cho 18 giờ. Sản phẩm thô được tách bằng cách cô và được tinh chế trên silicagel, được rửa giải bằng etyl axetat thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 449B**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-({5-clo-6-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 449A cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,22 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 5,35 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,04 – 2,95 (m, 6H), 2,77 (s, 2H), 2,29-2,24 (m, 4H), 2,14 (m, 4H), 2,03 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,35 (m, 4H).

**Ví dụ 450**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 336A cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$5) δ 9,24 (m, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,33 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,51-3,36 (m, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 451**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 451A**

4-(1-xyclopropylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (1,26g) và 1-xyclopropylpiperidin-4-amin (0,802g) trong tetrahydrofuran (20mL) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (2,22g) và 4-dimetylaminopyridin (35mg). Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu trong 18 giờ và khi làm lạnh được pha loãng bằng etyl axetat (200mL) và dung dịch $NaHCO_3$. Sản phẩm thô được tách bằng cách cô lớp hữu cơ và được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng 5% metanolic amoniac trong metylen clorua thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 451B**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 451A cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,26 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,72-6,67 (m, 2H), 5,48 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,98-1,91 (m, 4H), 1,56 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,42 (m, 4H).

**Ví dụ 452**

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 204A cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,27 (m, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,42 (dd, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,43 (d, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 7,07 (d, 2 H), 6,95 (d, 1 H), 6,71 (d, 2 H), 6,33 (m, 2 H), 3,76 (m, 4 H), 3,40 (m, 1 H), 3,03 (m, 4 H), 2,76 (s, 2 H), 2,52 (m, 4 H), 2,25 (m, 3 H), 2,14 (m, 4 H), 2,07 (m, 2 H), 1,97 (m, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 1,42-1,21 (m, 6 H), 0,94 (s, 6 H).

**Ví dụ 453**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 174A cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,25 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,72-6,67 (m, 2H), 6,36 (m, 1H), 2,02 (m, 4H), 2,93 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,16-2,10 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 454**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1-metylpiperidin-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 88A cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,28 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,73-6,69 (m, 2H), 5,86 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,01-3,04 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,25 (m, 5H), 2,14 (m, 4H), 1,96-1,97 (s, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 455**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({(2R)-4-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]morpholin-2-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

**Ví dụ 455A**

(*R*)-4-((4-(2-(2-metoxyetoxy)etyl)morpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 437B cho hợp chất ví dụ 415B và 2-(2-metoxyetoxy)etyl bromua cho 2,2-difloetyl iodua trong ví dụ 415C.

**Ví dụ 455B**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({(2R)-4-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]morpholin-2-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 455A cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,24 (d, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,93-3,86 (m, 2H), 3,72-3,61 (m, 5H), 3,53 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,95 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (d, 1H), 2,69 (t, 2H), 2,27-2,10 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 456**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 412C cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,29 (d, 1H), 8,73 (t, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 3,22 (t, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,85-1,70 (m, 5H), 1,38 (t, 2H), 1,36-1,33 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 457**

N-[(4-{[(4-axetylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit

**Ví dụ 457A**

4-((4-axetylmorpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 415B (145mg) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (120 µl) trong diclometan khan (5mL) và N,N-dimetylformamit (2mL) được làm lạnh bằng bồn đá và axetic anhydrua (56µl) được thêm vào từng giọt. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và cô đặc đến khô. Nghiền cặn

với nước. Chất rắn thu được được sấy khô trong điều kiện chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 457B**

N-[(4-{[(4-axetylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 457A cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,24 (d, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,72 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 4H), 3,06 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,18-2,13 (m, 5H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 458**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(metylsulfonyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

**Ví dụ 458A**

4-((4-(metylsulfonyl)morpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế metansulfonyl clorua cho axetic anhydrua trong ví dụ 457A.

**Ví dụ 458B**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(metylsulfonyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 458A cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,23 (d, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 3H), 3,68-3,59 (m, 3H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,06-3,02 (m, 7H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 459**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-({4-flo-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 459A**

tert-butyl 4-flo-4-((5-sulfamoyl-3-(triflometyl)pyridin-2-yloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 410E cho hợp chất ví dụ 329A và hợp chất ví dụ 419A cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 329B.

**Ví dụ 459B**

6-((4-flopiperidin-4-yl)metoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 459A cho hợp chất ví dụ 422A trong ví dụ 422B.

**Ví dụ 459C**

6-((1-(1,3-diflopropan-2-yl)-4-flopiperidin-4-yl)metoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 459B cho hợp chất ví dụ 422B trong ví dụ 434A.

**Ví dụ 459D**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-({4-flo-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 26C và hợp chất ví dụ 459C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 177. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 12,94 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,06 (t, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,55 (d, 2H), 4,47 (d, 2H), 3,07 (m, 5H), 2,74 (m, 6H), 2,19 (m, 6H), 1,90 (m, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 460**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục này như được mô tả trong ví dụ 177 bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C với Ví dụ 18G. $^1$H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 12,87 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,81-7,91 (m, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,00-7,11 (m, 5H), 6,73 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,20-3,30 (m, 4H), 3,04 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,81-1,92 (m, 1H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,17-1,32 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Ví dụ 461**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(2-tetrahydrofuran-2-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 461A**

5-clo-6-(2-(tetrahydrofuran-2-yl)etoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 387A cho hợp chất ví dụ 329A và 2-(tetrahydrofuran-2-yl)etanol cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 329B.

**Ví dụ 461B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(2-tetrahydrofuran-2-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 461A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177C. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,08 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,17 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,03-7,10 (m, 4H), 6,79 (dd, J = 9, 2,29 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 4,41-4,47 (m, 2H), 3,91-3,94 (m, 1H), 3,71-3,80 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 2H), 3,25 (br s, 2H), 2,33 (br s, 2H), 2,16-2,18 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 5H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,47-1,53 (m, 1H), 1,42 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 462**

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyanoxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 462A**

2-(trans-4-(aminometyl)xyclohexyl)axetonitril

Dung dịch chứa tert-butyl (trans-4-(xyanometyl)xyclohexyl)metylcarbamat (500mg) trong diclometan (5mL) được bổ sung từ từ axit trifloaxetic (3mL) ở 0°C. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 1 giờ. Thu hợp chất nêu ở đề mục này bằng cách cô.

**Ví dụ 462B**

4-((trans-4-xyanoxyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 462A cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1F.

**Ví dụ 462C**

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyanoxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 462B cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,29 (d, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 5,24 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,99 – 1,94 (m, 4H), 1,77 (m, H), 1,59 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,99-0,90 (m, 8H).

**Ví dụ 463**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-({5-clo-6-[(4,4-difloxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit

**Ví dụ 463A**

(4,4-difloxyclohexyl)metanol

Huyền phù chứa liti nhôm hydrua (0,24g) trong dietyl ete (15mL) được bổ sung từng giọt etyl 4,4-difloxyclohexancarboxylat (1,0g) trong dietyl ete (2mL). Phản ứng gia nhiệt đến hồi lưu trong điều kiện nitơ trong 4 giờ. Làm lạnh phản ứng đến 0° C, sau đó bổ sung cẩn thận nước (0,24mL), dung dịch NaOH 4*N* (0,24mL), và nước (0,72mL). Pha loãng phản ứng bằng dietyl ete (40mL) và khuấy với natri sulfat trong 30 phút. Hỗn hợp được lọc qua đất tảo cát và cô đặc dịch lọc này thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 463B**

5-clo-6-((4,4-difloxyclohexyl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 463A cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và hợp chất ví dụ 387A cho hợp chất ví dụ 329A trong ví dụ 329B.

**Ví dụ 463C**

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-({5-clo-6-[(4,4-difloxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 463B cho hợp chất ví dụ 428D trong ví dụ 428E. $^1$H NMR (500 MHz, pyridin-$d_5$) δ 9,15 (d, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,70 (m, 2H), 5,45(m, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,86-1,68 (m, 5H), 1,47-1,36 (m, 4H), 0,94 (m, 6H).

**Ví dụ 464**

N-({3-clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 464A**

3-clo-4-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3,4-diclobenzensulfonamit cho hợp chất ví dụ 329A và hợp chất ví dụ 306C cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 329B.

**Ví dụ 464B**

N-(3-clo-4-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)phenylsulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 435D cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 464A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 464C**

N-({3-clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 464B cho hợp chất ví dụ 435E trong ví dụ 435F. $^1$H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,15 (s, 1H), 11,74-11,31 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,62-7,49 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,22-7,09 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,79 (d, 2H), 3,62 (dd, 2H), 3,17 (s, 4H), 2,77 (d, 2H), 2,22 (d, 6H), 1,88 (dd, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 465**

N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 465A**

Metyl 2-(1H-indazol-4-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 400C cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và hợp chất ví dụ 145E cho hợp chất ví dụ 27C trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 465B**

Metyl 4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-4-yloxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 465A cho hợp chất ví dụ 400D trong ví dụ 435C.

**Ví dụ 465C**

Axit 4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-4-yloxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 465B cho hợp chất ví dụ 175D trong ví dụ 175E.

**Ví dụ 465D**

N-(5-clo-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-ylsulfonyl)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 465C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 404A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H.

**Ví dụ 465E**

N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 465D cho hợp chất ví dụ 435E trong ví dụ 435F, ngoại trừ hợp chất cuối cùng được tinh chế bằng HPLC điều chế bằng cột C18, 250 x 50mm, 10µ, và rửa giải bằng $CH_3CN$ gradien 20-100% với axit trifloaxetic 0,1% trong nước, sau đó sắc ký cột được rửa giải bằng 98/2 diclometan/metanol. $^1H$ NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,13 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,52 (d, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,20 (v br m, 4H), 2,98 (v br s, 2H), 2,35 (v br m, 4H), 2,18 (s, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,20 (s, 6H).

**Ví dụ 466**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-*N*-{[5-xyano-6-(2-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1*H*-indazol-4-yloxy)benzamit

**Ví dụ 466A**

5-bromo-6-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etanol cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 329B.

**Ví dụ 466B**

5-xyano-6-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 466A cho hợp chất ví dụ 329A trong ví dụ 333A.

**Ví dụ 466C**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-*N*-{[5-xyano-6-(2-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1*H*-indazol-4-yloxy)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 466B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 400E cho hợp chất ví dụ 26C trong ví dụ 177C. $^1H$ NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 13,04 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,75 (s, 1H),

7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,01-7,08 (m, 4H), 6,76 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,47 (t, 2H), 3,81-3,85 (m, 2H), 3,71-3,80 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 5H), 1,42 (t, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 467**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(1R,5S)-8-metyl-8-azabixyclo[3,2,1]oct-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

**Ví dụ 467A**

4-((1R,3R,5S)-8-metyl-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (1R,3R,5S)-8-metyl-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-amin cho 1-(2-metoxy-etyl)-piperidin-4-ylamin trong ví dụ 189A.

**Ví dụ 467B**

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(1R,5S)-8-metyl-8-azabixyclo[3,2,1]oct-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26C cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 467A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,47 (br s, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,43 (br s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,19 (br s, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,58 (m, 3H), 3,01 (m, 3H), 2,73 (m, 5H), 2,32 (m, 6H), 2,16 (m, 6H), 2,0 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Ví dụ 468**

N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxy-4-(4-{(3-phenylpropanoyl)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3,1,1]hept-3-yl]amino}piperidin-1-yl)benzamit

**Ví dụ 468A**

Metyl 2-phenoxy-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-yl)benzoat

1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan (1,18g), metyl 4-flo-2-phenoxybenzoat (1,85g), và $K_2CO_3$ (1,14g) được khuấy ở 125°C trong dimetylsulfoxit (25mL) cho 24 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này, rót vào trong 300mL nước, chiết ba lần bằng ete, và các phần chiết ete được

gộp lại, rửa ba lần bằng nước, và nước muối, và cô đặc. Cặn được sắc ký trên silicagel bằng 10-30% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 468B**

Metyl 4-(4-oxopiperidin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Ví dụ 468A (23,7g) được gia nhiệt đến 80°C trong Hỗn hợp bao gồm axit axetic (30mL), tetrahydrofuran (40mL) và nước (30mL) trong 24 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này và cô đặc. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng 25% etyl axetat trong hexan là dung môi rửa giải thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 468C**

Metyl 2-phenoxy-4-(4-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3,1,1]heptan-3-ylamino)piperidin-1-yl)benzoat

Ví dụ 468B (0,99g) và (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3,1,1]heptan-3-amin (0,51mL) được hồi lưu trong 200mL metanol trong ống chữ U Dean-Stark cho 24 giờ. Dung môi được đun đến thể tích là 75mL, và làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng. $NaBH_4$ (0,115g) được thêm vào và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Dừng phản ứng này bằng 10mL nước, cô một phần, và sắc ký trên silicagel bằng trietylamin 1% trong etyl axetat làm dung môi rửa giải thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 468D**

Metyl 2-phenoxy-4-(4-(3-phenyl-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3,1,1] heptan-3-yl)propanamido)piperidin-1-yl)benzoat

Ví dụ 468C (320mg), 3-phenylpropanoyl clorua (0,113mL), và trietylamin (0,116mL) được khuấy trong diclometan (15mL) trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô một phần và cặn được sắc ký trên silicagel bằng 20% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 468E**

Axit 2-phenoxy-4-(4-(3-phenyl-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3,1,1]heptan-3-yl)propanamido)piperidin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 468D cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 468F**

N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxy-4-(4-{(3-phenylpropanoyl)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3,1,1]hept-3-yl]amino}piperidin-1-yl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 468E cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,32 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,11-7,29 (m, 6H), 6,95 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,70 (m, 3H), 6,32 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,70 (m, 3H), 2,91 (m, 6H), 2,65-2,80 (m, 6H), 1,91 (s, 6H), 1,61 (m, 4H), 1,16-1,36 (m, 4H), 1,11 (m, 6H), 0,95 (m, 4H), 0,87 (d, 2H).

**Ví dụ 469**

N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxy-4-(4-{(3-phenylpropanoyl)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3,1,1]hept-3-yl]amino}piperidin-1-yl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 468E cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,72 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 6H), 7,05 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,34 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,78 (m, 6H), 1,75-2,10 (m, 8H), 1,55 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,19 (m, 6H), 1,01 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 0,88 (d, 2H).

**Ví dụ 470**

N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxy-4-(4-{(3-phenylpropyl)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3,1,1]hept-3-yl]amino}piperidin-1-yl)benzamit

**Ví dụ 470A**

Metyl 2-phenoxy-4-(4-((3-phenylpropyl)((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3,1,1]heptan-3-yl)amino)piperidin-1-yl)benzoat

Ví dụ 468C (320mg), 3-phenylpropanal (111mg), và $NaBH(OAc)_3$ (205mg) được khuấy trong diclometan (15mL) cho 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được sắc ký trên silicagel bằng 20% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 470B**

Axit 2-phenoxy-4-(4-((3-phenylpropyl)((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3,1,1]heptan-3-yl)amino)piperidin-1-yl)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 470A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 470C**

N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxy-4-(4-{(3-phenylpropyl)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3,1,1]hept-3-yl]amino}piperidin-1-yl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 470B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,57 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,12-7,31 (m, 7H), 6,99 (dd, 1H), 6,81 (m, 3H), 6,37 (d, 1H), 4,44 (t, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,52-1,71 (m, 8H), 1,25 (m, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,95 (d, 2H), 0,93 (s, 3H), 0,74 (d, 2H).

**Ví dụ 471**

N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxy-4-(4-{(3-phenylpropyl)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetylbixyclo[3,1,1]hept-3-yl]amino}piperidin-1-yl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 470B cho hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,68 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,11-7,29 (m, 7H), 7,01 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,34 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 3,05 (m, 6H), 2,75 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,69 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,18 (m, 8H), 0,96 (m, 1H), 0,94 (s, 3H).

**Ví dụ 472**

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-metyl-8-azabixyclo[3,2,1]oct-3-yl]amino}benzyl)piperazin-1-yl]-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 472A**

Etyl 4-flo-2-phenoxybenzoat (600mg) và piperazin (596mg) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit khan và gia nhiệt ở 130°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khan qua Natri sulfat khan, lọc, và cô đặc thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 472B**

Ví dụ 472A (400mg), 1-(bromometyl)-2-nitrobenzen (277mg) và natri cacbonat (408mg) được tạo huyền phù trong N,N-dimetylformamit khan (20mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khan qua Natri sulfat khan, lọc, và cô đặc. Tinh chế cặn trên cột sắc ký tinh chế nhanh sử dụng etyl axetat/hexan 10-40%, thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 472C**

Dung dịch chứa hợp chất thu được trong ví dụ 472B (0,6g) trong metanol (20mL) được thêm vào Ra-Ni, dung môi được rửa (0,480g) trong bình chịu áp suất 250mL và khuấy trong 3 giờ ở 30 psi ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được lọc qua màng nylon và cô đặc thu được sản phẩm.

**Ví dụ 472D**

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế (1R,5S)-8-metyl-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-on cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 472C cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 472E**

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 472D cho hợp chất ví dụ 175D trong ví dụ 175E.

**Ví dụ 472F**

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-metyl-8-azabixyclo[3,2,1]oct-3-yl]amino}benzyl)piperazin-1-yl]-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 472E cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,66 (bs, 1H), 9,90 (bs, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,01 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,65 (d, 6H), 3,54 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 3,19 (m, 8H), 2,68 (d, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,99 (m, 4H).

**Ví dụ 473**

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-metyl-8-azabixyclo[3,2,1]oct-3-yl]amino}benzyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 472E cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,61 (bs, 1H), 9,38 (bs, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,23 (t, 3H), 7,15 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,82 (d, 3H), 6,47 (s, 2H), 3,85 (m, 6H), 3,31 (m, 12H), 2,68 (d, 3H), 2,06 (m, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

**Ví dụ 474**

4-{4-[2-(3-azabixyclo[3,2,2]non-3-yl)benzyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 474A**

2-Flobenzaldehyt (264mg), (1S,5S)-3-azabixyclo[3,2,2]nonan (500mg) và natri cacbonat (846mg) được tạo huyền phù trong dimetylsulfoxit khan (3mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 135°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khan qua Natri sulfat khan, lọc, và cô đặc. Tinh chế cặn trên cột sắc ký tinh chế nhanh sử dụng etyl axetat/hexan 0-10% thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

**Ví dụ 474B**

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 474A cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 113A cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 474C**

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 474B cho hợp chất ví dụ 175D trong ví dụ 175E.

**Ví dụ 474D**

4-{4-[2-(3-azabixyclo[3,2,2]non-3-yl)benzyl]piperazin-1-yl}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 474C cho hợp chất ví dụ 27G trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,74 (bs, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,83 (m, 3H), 6,53 (d, 1H), 4,45(bs, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,30 (m, 6H), 3,06 (m, 8H), 1,89 (m, 7H), 1,64 (m, 6H), 1,29 (m, 2H).

**Ví dụ 475**

4-{4-[2-(3-azabixyclo[3,2,2]non-3-yl)benzyl]piperazin-1-yl}-2-phenoxy-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 474C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 163A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,78 (bs, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,53 (d, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,28 (m, 6H), 3,10 (m, 4H), 2,98 (d, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,84 (m, 5H), 1,64 (m, 6H), 1,26 (m, 2H).

**Ví dụ 476**

4-{4-[2-(3-azabixyclo[3,2,2]non-3-yl)benzyl]piperazin-1-yl}-2-phenoxy-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 474C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 2A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,19 (bs, 1H), 9,83 (bs, 1H), 7,52 (m, 6H), 7,33 (m, 3H), 7,12 (t, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,47 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,96 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,81 (m, 6H), 1,64 (m, 7H), 1,22 (m, 2H).

**Ví dụ 477**

4-{4-[2-(3-azabixyclo[3,2,2]non-3-yl)benzyl]piperazin-1-yl}-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 474C cho hợp chất ví dụ 27G và hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 27H. $^1$H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,77 (bs, 1H), 10,04 (bs, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,84 (m, 3H), 6,52 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,54 (m, 6H), 3,39 (m, 4H), 3,19 (m, 8H), 2,97 (d, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,83 (m, 4H), 1,64 (m, 4H).

**Ví dụ 478**

4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-4,7-metanoinden-5-yl]benzyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 478A**

Tert-butyl este của axit 4-(4-Metoxycarbonyl-3-phenoxy-phenyl)-piperazin-1-carboxylic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế tert-butyl este của axit piperazin-1-carboxylic cho hợp chất ví dụ 1B trong ví dụ 1D.

**Ví dụ 478B**

Tert-butyl este của axit 4-(4-Carboxy-3-phenoxy-phenyl)-piperazin-1-carboxylic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 478A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 478C**

Tert-butyl este của axit 4-(4-{3-Nitro-4-[(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-amino]-benzensulfonylaminocarbonyl}-3-phenoxy-phenyl)-piperazin-1-carboxylic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 478B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 478D**

3-Nitro-N-(2-phenoxy-4-piperazin-1-yl-benzoyl)-4-[(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-amino]-benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 478C cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B để phân tách hợp chất nêu ở đề mục này là muối mono axit trifloaxetic.

**Ví dụ 478E**

Este (4R,7S)-(2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-4,7-metano-inden-5-yl) của axit triflometansulfonic

(4R,7R)-octahydro-4,7-metano-inden-5-on (2,00g) được hòa tan trong tetrahydrofuran (25mL) và làm lạnh đến-78°C bằng bồn rượu isopropylic / đá khô. Natri bis(trimetylsilyl)-amit (1M trong tetrahydrofuran, 14,65mL) được thêm từ từ vào. Dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 1 giờ, làm lạnh đến-78°C bằng bồn chứa rượu isopropylic /đá khô, và N-phenyltriflometansulfonimit (5,23g) được thêm vào. Dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Hexan được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, lọc, và dung môi được loại trong điều kiện chân không.

**Ví dụ 478F**

(4R,7S)-2-(2,3,3a,4,7,7a-Hexahydro-1H-4,7-metano-inden-5-yl)-benzaldehyt

Hợp chất ví dụ 478E (941mg), axit 2-formylphenylboronic (600mg), và kali phosphat tribazơ (1416mg) được thêm vào tetrahydrofuran (20mL). Dung dịch được loại khí và sục nitơ ba lần. Tetrakis(triphenylphospin)paladi(0) (244mg) được thêm vào và dung dịch được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Dung dịch được làm lạnh, bổ sung nước, và chiết bằng 50% etyl axetat (hexan). Dịch chiết được rửa bằng nước muối, làm khan trên natri sulfat khan, cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng 10% etyl axetat (hexan).

**Ví dụ 478G**

4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-4,7-metanoinden-5-yl]benzyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ 478D (200mg), hợp chất ví dụ 478F (74mg), và nhựa natri xyanobohydrua (2,15mmol/g, 144mg) được thêm vào tetrahydrofuran (3mL) và axit axetic (0,7mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch được cô đặc trên chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng metanol 5% (diclometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục này là muối axit monoaxetic. $^1$H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,94 (bs, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 5H), 7,16 (d, 1H), 6,99 (tt, 1H), 6,83 (dt, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,34 (t, 2H), 3,21 (bs, 4H), 2,73 (bs, 1H), 2,63 (bs, 1H), 2,46 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,66-1,52 (m, 6H), 1,28 (m, 2H), 1,02 (m, 2H), 0,85 (m, 1H).

**Ví dụ 479**

4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-ylmetyl]thien-2-yl}benzyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 479A**

tert-butyl 4-(4-(metoxycarbonyl)-3-phenoxyphenyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế tert-butyl piperazin-1-carboxylat cho hợp chất ví dụ 1B trong ví dụ 1D.

**Ví dụ 479B**

4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-2-phenoxybenzoic acid

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 479A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

**Ví dụ 479C**

tert-butyl 4-(4-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl carbamoyl)-3-phenoxyphenyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 479B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G.

**Ví dụ 479D**

N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)-2-phenoxy-4-(piperazin-1-yl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 479C cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

**Ví dụ 479E**

Axit 2-((4-(4-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl carbamoyl)-3-phenoxyphenyl)piperazin-1-yl)metyl)phenylboronic

Ví dụ 479D (213mg), axit 2-formylphenylboronic (54mg), và nhựa natri xyanobohydrua (2,38mmol/g, 252mg) được thêm vào tetrahydrofuran (3,5mL) và axit axetic (1,1mL), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel với axit axetic 1% và metanol 10% trong diclometan.

**Ví dụ 479F**

8-((5-bromthiophen-2-yl)metyl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan hydroclorua

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 5-bromthiophen-2-carbaldehyt cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và 8-azabixyclo[3,2,1]octan hydroclorua cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

**Ví dụ 479G**

4-(4-(2-(5-(8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-ylmetyl)thiophen-2-yl)benzyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ 479E (80mg), hợp chất ví dụ 479F (42,5mg), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (7,7mg), và liti hydroxit (10,5mg) được gộp lại trong hỗn hợp bao gồm dimetoxyetan (1,6mL), metanol (0,5mL) và nước (0,7mL) trong ống vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng CEM Discover

ở 150°C trong 15 phút. Tinh chế nguyên liệu thô này bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng gradien 1% metanol/diclometan đến 5% metanol/diclometan. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 8,33 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 6,90 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,68 (m, 3H), 6,30 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,17 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,45 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,54 (m, 3H), 1,28 (m, 6H).

**Ví dụ 480**

4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-ylmetyl]thien-2-yl}benzyliden)piperidin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 480A**

Metyl 2-phenoxy-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-yl)benzoat

Metyl 4-flo-2-phenoxybenzoat (2g) và 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan (1,279g) được gộp lại trong dimetylsulfoxitO (12mL) trong bình phản ứng đáy tròn 250mL. Natri cacbonat (1,291g) được thêm vào. Bình phản ứng được đậy kín và gia nhiệt đến 130°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, rửa mạnh bằng nước và nước muối, và làm khan qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc thu được sản phẩm mong muốn.

**Ví dụ 480B**

Metyl 4-(4-oxopiperidin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Hợp chất ví dụ 480A được đưa vào trong axit axetic (30%, 20mL) và tetrahydrofuran (10mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 75°C qua đêm. Thể tích được giảm trong điều kiện chân không và cặn được trung hòa bằng dung dịch natri hydroxit, và chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và bằng nước muối, làm khan qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong điều kiện chân không thu được sản phẩm mong muốn.

**Ví dụ 480C**

Metyl 4-(4-(2-bromobenzyliden)piperidin-1-yl)-2-phenoxybenzoat

Dimetylsulfoxit (22,88mL) với natri hydrua (0,332g) được gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ, sau đó làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và (2-bromobenzyl) triphenylphosphoni bromua (3,40g) được thêm vào từng phần, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch chứa metyl 4-(4-oxopiperidin-1-yl)-2-phenoxybenzoat (1,8g) trong dimetylsulfoxit (5,20mL) sau đó được bổ sung và phản ứng

được gia nhiệt đến 70°C trong hai ngày cuối tuần. Phản ứng được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M trong nước và chiết bằng ete. Dịch chiết gộp được rửa mạnh bằng nước và nước muối, làm khan qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong điều kiện chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng 0-20% etyl axetat trong hexan.

**Ví dụ 480D**

Metyl 2-phenoxy-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)benzyliden) piperidin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ 480C (259mg), bis(pinacolato)dibon (206mg), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) diclometan (22mg), và kali axetat (159mg) được gộp lại trong dimetyl sulfoxit (2,7mL). Phản ứng được gia nhiệt đến 90°C trong 36 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, rửa mạnh với nước và với nước muối, và làm khan qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong điều kiện chân không. Chất rắn thô được rửa bằng hexan và bằng hexan/ete (2:1) thu được sản phẩm mong muốn.

**Ví dụ 480E**

Axit 4-(4-(2-(5-(8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-ylmetyl)thiophen-2-yl)benzyliden) piperidin-1-yl)-2-phenoxybenzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 480D cho hợp chất ví dụ 479E trong ví dụ 479G.

**Ví dụ 480F**

4-(4-(2-(5-(8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-ylmetyl)thiophen-2-yl)benzyliden)piperidin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 480E cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1G. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,54 (s, 1H), 9,36 (br s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,25 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,37 (br s, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,85 (m, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,28 (m, 6H), 2,36 (m, 3H), 2,23 (m, 4H), 1,90 (m, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,62 (m, 5H), 1,47 (m, 1H), 1,29 (m, 2H).

**Ví dụ 481**

4-[4-(3-{5-[(1R,5S)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-8-ylmetyl]thien-2-yl}benzyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-phenoxybenzamit

**Ví dụ 481A**

Axit 3-((4-(4-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl carbamoyl)-3-phenoxyphenyl)piperazin-1-yl)metyl)phenylboronic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế axit 3-formylphenylboronic cho axit 2-formylphenylboronic trong ví dụ 479E.

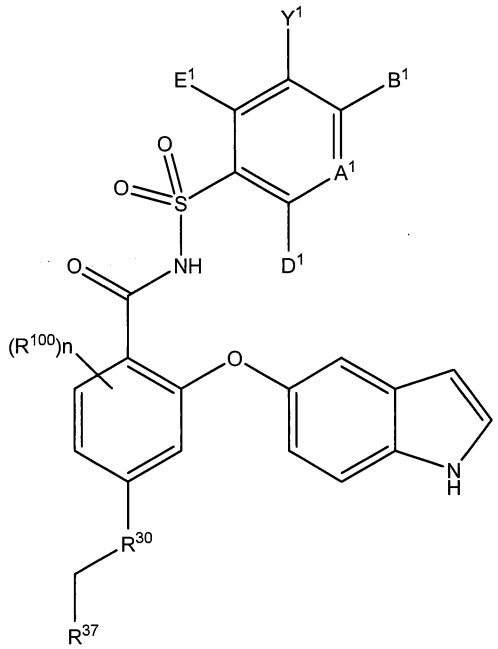
**Ví dụ 481B**

4-(4-(3-(5-(8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-ylmetyl)thiophen-2-yl)benzyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)-2-phenoxybenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 481A cho hợp chất ví dụ 479E trong ví dụ 479G. $^1$H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$) δ 11,76 (br s, 1H), 9,55 (br s, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,97 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,82 (m, 3H), 6,55 (m, 1H), 4,41 (d, 2H), 3,88 (m, 6H), 3,43 (m, 3H), 3,30 (m, 6H), 3,06 (m, 6H), 1,90 (m, 4H), 1,65 (m, 5H), 1,30 (m, 3H).

## YÊU CẦU BẢO HỘ

**1.** Hợp chất có công thức (II):



(II),

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

$R^{100}$ là $R^{50}$, $OR^{50}$, $SR^{50}$, $S(O)R^{50}$, $SO_2R^{50}$, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, $NH_2$, $NHR^{50}$, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{50}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{50}$, $SO_2N(R^{50})_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, $N_3$, $NO_2$, $OCF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

$A^1$ là N hoặc $C(A^2)$;

một hoặc hai hoặc ba hoặc mỗi nhóm trong số $A^2$, $B^1$, $D^1$ và $E^1$ độc lập được chọn từ $R^1$, $OR^1$, $SR^1$, $S(O)R^1$, $SO_2R^1$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, $NHR^1$, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, $SO_2NHR^1$, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ và $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, và các nhóm còn lại trong số $A^2$, $B^1$, $D^1$ và $E^1$ độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, CN, $CF_3$, C(O)OH, $C(O)NH_2$ và $C(O)OR^{1A}$;

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

$R^1$ là $R^2$, $R^3$, $R^4$ hoặc $R^5$;

$R^{1A}$ là $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_6$-alkenyl hoặc $C_3$-$C_6$-alkynyl;

$R^2$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{2A}$; $R^{2A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^3$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc $R^{3A}$; $R^{3A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^4$ là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm trong số này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{4A}$; $R^{4A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^5$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ $R^6$, $R^7$, $OR^7$, $SR^7$, $S(O)R^7$, $SO_2R^7$, $NHR^7$, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^7$, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^6$ là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng OH, (O), $N_3$, CN, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br, I, $NH_2$, $NH(CH_3)$ hoặc $N(CH_3)_2$;

$R^7$ là $R^8$, $R^9$, $R^{10}$ hoặc $R^{11}$;

$R^8$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{8A}$;

$R^{8A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^9$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{9A}$; $R^{9A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{10}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số này không được ngưng tụ

hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{10A}$; $R^{10A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{11}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{12}$, $OR^{12}$, $NHR^{12}$, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{12}$ là $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ hoặc $R^{16}$;

$R^{13}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{13A}$; $R^{13A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{14}$ là heteroaryl, mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{14A}$; $R^{14A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{15}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{15A}$; $R^{15A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{16}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl;

$R^{17}$ là $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$ hoặc $R^{21}$;

$R^{18}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{18A}$; $R^{18A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{19}$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{19A}$; $R^{19A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{20}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{20A}$; $R^{20A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{21}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{22}$, $OR^{22}$, $NHR^{22}$, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{22}$ là $R^{23}$, $R^{24}$ hoặc $R^{25}$;

$R^{23}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{23A}$; $R^{23A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{24}$ là heteroaren không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{24A}$; $R^{24A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{25}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{25A}$; $R^{25A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{30}$ là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{30A}$; $R^{30A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; mỗi nhóm trong số này được thế bằng F, Cl, Br, I, $CH_2R^{37}$, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, $OR^{37}$, $SR^{37}$, $S(O)R^{37}$, $SO_2R^{37}$, $NHR^{37}$ hoặc $N(R^{32})R^{37}$;

$R^{31}$ và $R^{31A}$ độc lập là F, Cl, Br hoặc alkyl hoặc cùng là và là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl;

$R^{32}$ là $R^{33}$, $C(O)R^{33}$ hoặc $C(O)OR^{33}$;

$R^{33}$ là $R^{34}$ hoặc $R^{35}$;

$R^{34}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aryl, heteroaryl hoặc $R^{34A}$; $R^{34A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{35}$ là alkyl không được thế hoặc được thế bằng $R^{36}$;

$R^{36}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{36A}$; $R^{36A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{37}$ là $R^{38}$, $R^{39}$ hoặc $R^{40}$, mỗi nhóm trong số này là được thế bằng F, Cl, Br, I, $R^{41}$, $OR^{41}$, $NHR^{41}$, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, $SR^{41}$, $S(O)R^{41}$ hoặc $SO_2R^{41}$;

$R^{38}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{38A}$; $R^{38A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{39}$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{39A}$; $R^{39A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{40}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_8$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{40A}$; $R^{40A}$ xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{41}$ là $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$ hoặc $R^{45}$;

$R^{42}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{42A}$; $R^{42A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{43}$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{43A}$; $R^{43A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{44}$ là $C_3$-$C_9$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_7$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{44A}$; $R^{44A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{45}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{46}$, $OR^{46}$, $NHR^{46}$, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{46}$ là $R^{47}$, $R^{48}$ hoặc $R^{49}$;

$R^{47}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{47A}$; $R^{47A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{48}$ là heteroaryl hoặc $R^{48A}$; $R^{48A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{49}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được

thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{49A}$; $R^{49A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các gốc $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^6$, $R^8$, $R^{8A}$, $R^9$, $R^{10}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$, $R^{23}$, $R^{24}$, $R^{25}$, $R^{30}$, $R^{34}$, $R^{36}$, $R^{38}$, $R^{39}$, $R^{40}$, $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$, $R^{47}$, $R^{48}$, và $R^{49}$ độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{50}$, $OR^{50}$, $SR^{50}$, $S(O)R^{50}$, $SO_2R^{50}$, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, $NH_2$, $NHR^{50}$, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, 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, $N_3$, $NO_2$, $OCF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{50}$ là $R^{51}$, $R^{52}$, $R^{53}$ hoặc $R^{54}$;

$R^{51}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{51B}$; $R^{51B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{52}$ là heteroaryl;

$R^{53}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các nhóm độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{53B}$;

trong đó $R^{53B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{54}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{55}$, $OR^{55}$, $SR^{55}$, $S(O)R^{55}$, $SO_2R^{55}$, $NHR^{55}$, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{55}$, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $OCF_3$, $CF_2CF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

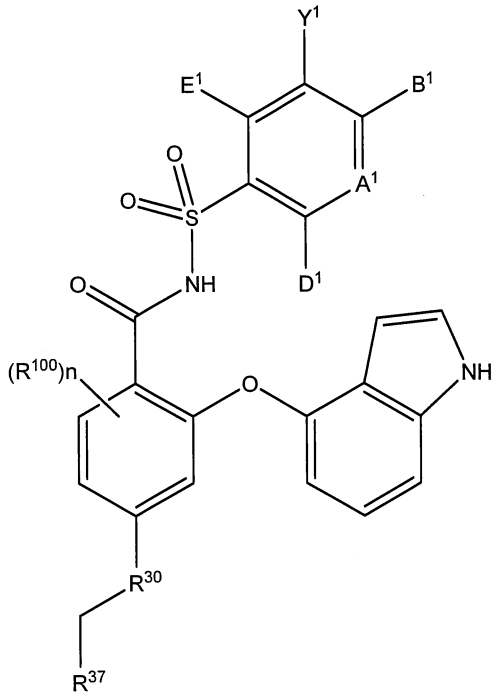
$R^{55}$ là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl hoặc $R^{56}$;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl không được thế hoặc được thế bằng $OCH_3$; và

$R^{56}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O,

C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N.

**2.** Hợp chất có công thức III:




(III),

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

$R^{100}$ là $R^{50}$, $OR^{50}$, $SR^{50}$, $S(O)R^{50}$, $SO_2R^{50}$, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, $NH_2$, $NHR^{50}$, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{50}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{50}$, $SO_2N(R^{50})_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, $N_3$, $NO_2$, $OCF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

$A^1$ là N hoặc $C(A^2)$;

một hoặc hai hoặc ba hoặc mỗi nhóm trong số $A^2$, $B^1$, $D^1$ và $E^1$ độc lập được chọn từ $R^1$, $OR^1$, $SR^1$, $S(O)R^1$, $SO_2R^1$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, $NHR^1$, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, $SO_2NHR^1$, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ và $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, và các nhóm

còn lại trong số $A^2$, $B^1$, $D^1$ và $E^1$ độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, CN, $CF_3$, C(O)OH, $C(O)NH_2$ và $C(O)OR^{1A}$;

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

$R^1$ là $R^2$, $R^3$, $R^4$ hoặc $R^5$;

$R^{1A}$ là $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_6$-alkenyl hoặc $C_3$-$C_6$-alkynyl;

$R^2$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{2A}$; $R^{2A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^3$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc $R^{3A}$; $R^{3A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^4$ là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{4A}$; $R^{4A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^5$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ $R^6$, $R^7$, $OR^7$, $SR^7$, $S(O)R^7$, $SO_2R^7$, $NHR^7$, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^7$, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^6$ là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng OH, (O), $N_3$, CN, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br, I, $NH_2$, $NH(CH_3)$ hoặc $N(CH_3)_2$;

$R^7$ là $R^8$, $R^9$, $R^{10}$ hoặc $R^{11}$;

$R^8$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{8A}$;

$R^{8A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^9$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{9A}$; $R^{9A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{10}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được

thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{10A}$; $R^{10A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{11}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{12}$, $OR^{12}$, $NHR^{12}$, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{12}$ là $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ hoặc $R^{16}$;

$R^{13}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{13A}$; $R^{13A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{14}$ là heteroaryl, mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{14A}$; $R^{14A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{15}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{15A}$; $R^{15A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{16}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl;

$R^{17}$ là $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$ hoặc $R^{21}$;

$R^{18}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{18A}$; $R^{18A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{19}$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{19A}$; $R^{19A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{20}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{20A}$; $R^{20A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{21}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{22}$, $OR^{22}$, $NHR^{22}$,

$N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{22}$ là $R^{23}$, $R^{24}$ hoặc $R^{25}$;

$R^{23}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{23A}$; $R^{23A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{24}$ là heteroaren không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{24A}$; $R^{24A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{25}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{25A}$; $R^{25A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{30}$ là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{30A}$; $R^{30A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; mỗi nhóm trong số này là được thế bằng F, Cl, Br, I, $CH_2R^{37}$, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, $OR^{37}$, $SR^{37}$, $S(O)R^{37}$, $SO_2R^{37}$, $NHR^{37}$ hoặc $N(R^{32})R^{37}$;

$R^{31}$ và $R^{31A}$ độc lập là F, Cl, Br hoặc alkyl hoặc cùng là và là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl;

$R^{32}$ là $R^{33}$, $C(O)R^{33}$ hoặc $C(O)OR^{33}$;

$R^{33}$ là $R^{34}$ hoặc $R^{35}$;

$R^{34}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aryl, heteroaryl hoặc $R^{34A}$; $R^{34A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{35}$ là alkyl không được thế hoặc được thế bằng $R^{36}$;

$R^{36}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{36A}$; $R^{36A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{37}$ là $R^{38}$, $R^{39}$ hoặc $R^{40}$, mỗi nhóm trong số này là được thế bằng F, Cl, Br, I, $R^{41}$, $OR^{41}$, $NHR^{41}$, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, $SR^{41}$, $S(O)R^{41}$ hoặc $SO_2R^{41}$;

$R^{38}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{38A}$; $R^{38A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{39}$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{39A}$; $R^{39A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{40}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_8$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{40A}$; $R^{40A}$ xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{41}$ là $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$ hoặc $R^{45}$;

$R^{42}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{42A}$; $R^{42A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{43}$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{43A}$; $R^{43A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{44}$ là $C_3$-$C_9$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_7$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{44A}$; $R^{44A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{45}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{46}$, $OR^{46}$, $NHR^{46}$, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{46}$ là $R^{47}$, $R^{48}$ hoặc $R^{49}$;

$R^{47}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{47A}$; $R^{47A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{48}$ là heteroaryl hoặc $R^{48A}$; $R^{48A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{49}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{49A}$; $R^{49A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các gốc $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^6$, $R^8$, $R^{8A}$, $R^9$, $R^{10}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$, $R^{23}$, $R^{24}$, $R^{25}$, $R^{30}$, $R^{34}$, $R^{36}$, $R^{38}$, $R^{39}$, $R^{40}$, $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$, $R^{47}$, $R^{48}$, và $R^{49}$ độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{50}$, $OR^{50}$, $SR^{50}$, $S(O)R^{50}$, $SO_2R^{50}$, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, $NH_2$, $NHR^{50}$, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, 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, $N_3$, $NO_2$, $OCF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{50}$ là $R^{51}$, $R^{52}$, $R^{53}$ hoặc $R^{54}$;

$R^{51}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{51B}$; $R^{51B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{52}$ là heteroaryl;

$R^{53}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{53B}$;

trong đó $R^{53B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

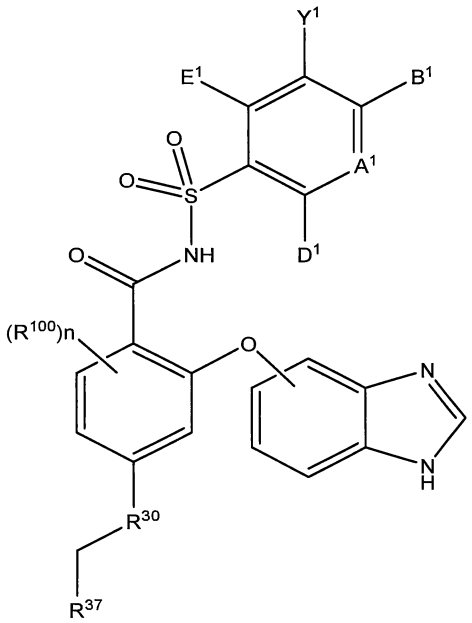
$R^{54}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{55}$, $OR^{55}$, $SR^{55}$, $S(O)R^{55}$, $SO_2R^{55}$, $NHR^{55}$, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{55}$, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $OCF_3$, $CF_2CF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{55}$ là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl hoặc $R^{56}$;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl không được thế hoặc được thế bằng $OCH_3$; và

$R^{56}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N.

**3.** Hợp chất có công thức IV:




(IV),

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

$R^{100}$ là $R^{50}$, $OR^{50}$, $SR^{50}$, $S(O)R^{50}$, $SO_2R^{50}$, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, $NH_2$, $NHR^{50}$, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{50}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{50}$, $SO_2N(R^{50})_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, $N_3$, $NO_2$, $OCF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

$A^1$ là N hoặc $C(A^2)$;

một hoặc hai hoặc ba hoặc mỗi nhóm trong số $A^2$, $B^1$, $D^1$ và $E^1$ độc lập được chọn từ $R^1$, $OR^1$, $SR^1$, $S(O)R^1$, $SO_2R^1$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, $NHR^1$, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, $SO_2NHR^1$, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ và $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, và các nhóm

còn lại trong số $A^2$, $B^1$, $D^1$ và $E^1$ độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, CN, $CF_3$, C(O)OH, $C(O)NH_2$ và $C(O)OR^{1A}$;

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

$R^1$ là $R^2$, $R^3$, $R^4$ hoặc $R^5$;

$R^{1A}$ là $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_6$-alkenyl hoặc $C_3$-$C_6$-alkynyl;

$R^2$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{2A}$; $R^{2A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^3$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc $R^{3A}$; $R^{3A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^4$ là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{4A}$; $R^{4A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^5$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ $R^6$, $R^7$, $OR^7$, $SR^7$, $S(O)R^7$, $SO_2R^7$, $NHR^7$, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^7$, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^6$ là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng OH, (O), $N_3$, CN, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br, I, $NH_2$, $NH(CH_3)$ hoặc $N(CH_3)_2$;

$R^7$ là $R^8$, $R^9$, $R^{10}$ hoặc $R^{11}$;

$R^8$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{8A}$;

$R^{8A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^9$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{9A}$; $R^{9A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{10}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được

thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{10A}$; $R^{10A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{11}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{12}$, $OR^{12}$, $NHR^{12}$, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{12}$ là $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ hoặc $R^{16}$;

$R^{13}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{13A}$; $R^{13A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{14}$ là heteroaryl, mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{14A}$; $R^{14A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{15}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{15A}$; $R^{15A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{16}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl;

$R^{17}$ là $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$ hoặc $R^{21}$;

$R^{18}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{18A}$; $R^{18A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{19}$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{19A}$; $R^{19A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{20}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{20A}$; $R^{20A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{21}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{22}$, $OR^{22}$, $NHR^{22}$,

$N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{22}$ là $R^{23}$, $R^{24}$ hoặc $R^{25}$;

$R^{23}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{23A}$; $R^{23A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{24}$ là heteroaren không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{24A}$; $R^{24A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{25}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{25A}$; $R^{25A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{30}$ là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{30A}$; $R^{30A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; mỗi nhóm trong số này là được thế bằng F, Cl, Br, I, $CH_2R^{37}$, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, $OR^{37}$, $SR^{37}$, $S(O)R^{37}$, $SO_2R^{37}$, $NHR^{37}$ hoặc $N(R^{32})R^{37}$;

$R^{31}$ và $R^{31A}$ độc lập là F, Cl, Br hoặc alkyl hoặc cùng là và là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl;

$R^{32}$ là $R^{33}$, $C(O)R^{33}$ hoặc $C(O)OR^{33}$;

$R^{33}$ là $R^{34}$ hoặc $R^{35}$;

$R^{34}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aryl, heteroaryl hoặc $R^{34A}$; $R^{34A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{35}$ là alkyl không được thế hoặc được thế bằng $R^{36}$;

$R^{36}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{36A}$; $R^{36A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{37}$ là $R^{38}$, $R^{39}$ hoặc $R^{40}$, mỗi nhóm trong số này là được thế bằng F, Cl, Br, I, $R^{41}$, $OR^{41}$, $NHR^{41}$, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, $SR^{41}$, $S(O)R^{41}$ hoặc $SO_2R^{41}$;

$R^{38}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{38A}$; $R^{38A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{39}$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{39A}$; $R^{39A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{40}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_8$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{40A}$; $R^{40A}$ xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{41}$ là $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$ hoặc $R^{45}$;

$R^{42}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{42A}$; $R^{42A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{43}$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{43A}$; $R^{43A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{44}$ là $C_3$-$C_9$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_7$-xycloalkenyl một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{44A}$; $R^{44A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{45}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{46}$, $OR^{46}$, $NHR^{46}$, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{46}$ là $R^{47}$, $R^{48}$ hoặc $R^{49}$;

$R^{47}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{47A}$; $R^{47A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{48}$ là heteroaryl hoặc $R^{48A}$; $R^{48A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{49}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{49A}$; $R^{49A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các gốc $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^6$, $R^8$, $R^{8A}$, $R^9$, $R^{10}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$, $R^{23}$, $R^{24}$, $R^{25}$, $R^{30}$, $R^{34}$, $R^{36}$, $R^{38}$, $R^{39}$, $R^{40}$, $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$, $R^{47}$, $R^{48}$, và $R^{49}$ độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{50}$, $OR^{50}$, $SR^{50}$, $S(O)R^{50}$, $SO_2R^{50}$, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, $NH_2$, $NHR^{50}$, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, 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, $N_3$, $NO_2$, $OCF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{50}$ là $R^{51}$, $R^{52}$, $R^{53}$ hoặc $R^{54}$;

$R^{51}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{51B}$; $R^{51B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{52}$ là heteroaryl;

$R^{53}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{53B}$;

trong đó $R^{53B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

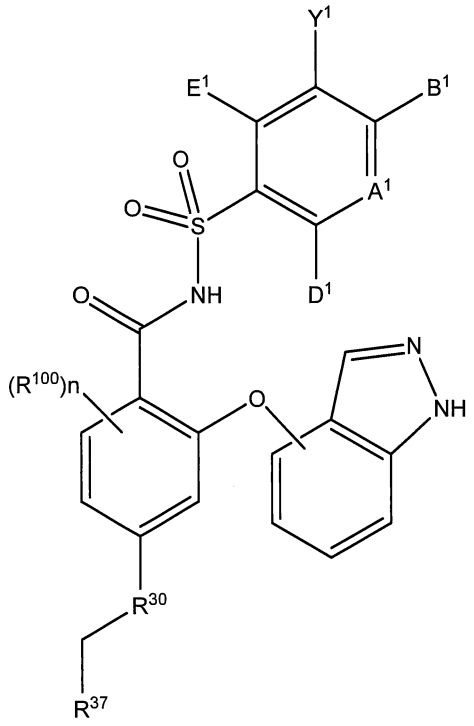
$R^{54}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{55}$, $OR^{55}$, $SR^{55}$, $S(O)R^{55}$, $SO_2R^{55}$, $NHR^{55}$, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{55}$, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $OCF_3$, $CF_2CF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{55}$ là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl hoặc $R^{56}$;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl không được thế hoặc được thế bằng $OCH_3$; và

$R^{56}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc N.

**4.** Hợp chất có công thức V:




(V),

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

$R^{100}$ là $R^{50}$, $OR^{50}$, $SR^{50}$, $S(O)R^{50}$, $SO_2R^{50}$, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, $NH_2$, $NHR^{50}$, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{50}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{50}$, $SO_2N(R^{50})_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, $N_3$, $NO_2$, $OCF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

$A^1$ là N hoặc $C(A^2)$;

một hoặc hai hoặc ba hoặc mỗi nhóm trong số $A^2$, $B^1$, $D^1$ và $E^1$ độc lập được chọn từ $R^1$, $OR^1$, $SR^1$, $S(O)R^1$, $SO_2R^1$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, $NHR^1$, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$,

$SO_2NHR^1$, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ và $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, và các nhóm còn lại trong số $A^2$, $B^1$, $D^1$ và $E^1$ độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, CN, $CF_3$, C(O)OH, $C(O)NH_2$ và $C(O)OR^{1A}$;

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

$R^1$ là $R^2$, $R^3$, $R^4$ hoặc $R^5$;

$R^{1A}$ là $C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_6$-alkenyl hoặc $C_3$-$C_6$-alkynyl;

$R^2$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{2A}$; $R^{2A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^3$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc $R^{3A}$; $R^{3A}$ là xycloalkan hoặc heteroxycloalkan;

$R^4$ là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{4A}$; $R^{4A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^5$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ $R^6$, $R^7$, $OR^7$, $SR^7$, $S(O)R^7$, $SO_2R^7$, $NHR^7$, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^7$, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^6$ là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng OH, (O), $N_3$, CN, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br, I, $NH_2$, $NH(CH_3)$ hoặc $N(CH_3)_2$;

$R^7$ là $R^8$, $R^9$, $R^{10}$ hoặc $R^{11}$;

$R^8$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{8A}$;

$R^{8A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^9$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{9A}$; $R^{9A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{10}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được

thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{10A}$; $R^{10A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{11}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{12}$, $OR^{12}$, $NHR^{12}$, $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{12}$ là $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$ hoặc $R^{16}$;

$R^{13}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{13A}$; $R^{13A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{14}$ là heteroaryl, mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{14A}$; $R^{14A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{15}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{15A}$; $R^{15A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{16}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl;

$R^{17}$ là $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$ hoặc $R^{21}$;

$R^{18}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{18A}$; $R^{18A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{19}$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{19A}$; $R^{19A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{20}$ là $C_3$-$C_{10}$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_{10}$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{20A}$; $R^{20A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{21}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{22}$, $OR^{22}$, $NHR^{22}$, $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{22}$ là $R^{23}$, $R^{24}$ hoặc $R^{25}$;

$R^{23}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{23A}$; $R^{23A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{24}$ là heteroaren không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{24A}$; $R^{24A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{25}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{25A}$; $R^{25A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{30}$ là xycloalkyl hoặc xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{30A}$; $R^{30A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; mỗi nhóm trong số này là được thế bằng F, Cl, Br, I, $CH_2R^{37}$, $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, $OR^{37}$, $SR^{37}$, $S(O)R^{37}$, $SO_2R^{37}$, $NHR^{37}$ hoặc $N(R^{32})R^{37}$;

$R^{31}$ và $R^{31A}$ độc lập là F, Cl, Br hoặc alkyl hoặc cùng là và là $C_2$-$C_5$-spiroalkyl;

$R^{32}$ là $R^{33}$, $C(O)R^{33}$ hoặc $C(O)OR^{33}$;

$R^{33}$ là $R^{34}$ hoặc $R^{35}$;

$R^{34}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aryl, heteroaryl hoặc $R^{34A}$; $R^{34A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{35}$ là alkyl không được thế hoặc được thế bằng $R^{36}$;

$R^{36}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{36A}$; $R^{36A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{37}$ là $R^{38}$, $R^{39}$ hoặc $R^{40}$, mỗi nhóm trong số này là được thế bằng F, Cl, Br, I, $R^{41}$, $OR^{41}$, $NHR^{41}$, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, $SR^{41}$, $S(O)R^{41}$ hoặc $SO_2R^{41}$;

$R^{38}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{38A}$; $R^{38A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{39}$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{39A}$; $R^{39A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{40}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_8$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{40A}$; $R^{40A}$ xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{41}$ là $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$ hoặc $R^{45}$;

$R^{42}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{42A}$; $R^{42A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{43}$ là heteroaryl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{43A}$; $R^{43A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{44}$ là $C_3$-$C_9$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_7$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{44A}$; $R^{44A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{45}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{46}$, $OR^{46}$, $NHR^{46}$, $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $CF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{46}$ là $R^{47}$, $R^{48}$ hoặc $R^{49}$;

$R^{47}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{47A}$; $R^{47A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{48}$ là heteroaryl hoặc $R^{48A}$; $R^{48A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{49}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc

được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{49A}$; $R^{49A}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các gốc $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^6$, $R^8$, $R^{8A}$, $R^9$, $R^{10}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$, $R^{23}$, $R^{24}$, $R^{25}$, $R^{30}$, $R^{34}$, $R^{36}$, $R^{38}$, $R^{39}$, $R^{40}$, $R^{42}$, $R^{43}$, $R^{44}$, $R^{47}$, $R^{48}$, và $R^{49}$ độc lập không được thế, không được thế tiếp, được thế hoặc được thế tiếp bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{50}$, $OR^{50}$, $SR^{50}$, $S(O)R^{50}$, $SO_2R^{50}$, $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, $NH_2$, $NHR^{50}$, $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, 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, $N_3$, $NO_2$, $OCF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{50}$ là $R^{51}$, $R^{52}$, $R^{53}$ hoặc $R^{54}$;

$R^{51}$ là phenyl không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{51B}$; $R^{51B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{52}$ là heteroaryl;

$R^{53}$ là $C_3$-$C_6$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N, và mỗi nhóm trong số đó không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với aren, heteroaren hoặc $R^{53B}$;

trong đó $R^{53B}$ là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

$R^{54}$ là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ $R^{55}$, $OR^{55}$, $SR^{55}$, $S(O)R^{55}$, $SO_2R^{55}$, $NHR^{55}$, $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, $SO_2NH_2$, $SO_2NHR^{55}$, $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, $N_3$, CN, $NH_2$, $CF_3$, $OCF_3$, $CF_2CF_3$, $OCF_2CF_3$, F, Cl, Br hoặc I;

$R^{55}$ là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl hoặc $R^{56}$;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl không được thế hoặc được thế bằng $OCH_3$; và

$R^{56}$ là $C_3$-$C_8$-xycloalkyl hoặc $C_4$-$C_6$-xycloalkenyl, mỗi nhóm này có một hoặc hai gốc $CH_2$ không được thay thế hoặc được thay thế bằng các gốc độc lập được chọn từ O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), $SO_2$ hoặc NH và một hoặc hai gốc CH không được thay thế hoặc được thay thế bằng N.

**5.** Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

$A^1$ là $C(A^2)$; và

$A^2$ là H.

**6.** Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

$A^1$ là $C(A^2)$ hoặc N;

$A^2$ là H; và

$B^1$ là $NHR^1$.

**7.** Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

$A^1$ là $C(A^2)$ hoặc N;

$A^2$ là H;

$B^1$ là $NHR^1$; và

$D^1$ là H.

**8.** Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

$A^1$ là $C(A^2)$ hoặc N;

$A^2$ là H;

$B^1$ là $NHR^1$;

$D^1$ là H; và

$E^1$ là H.

**9.** Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

$A^1$ là $C(A^2)$ hoặc N;

$A^2$ là H;

$B^1$ là $NHR^1$;

$D^1$ là H;

$E^1$ là H; và

$Y^1$ là $NO_2$.

**10.** Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-xyclopentylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino) propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy) benzamit;

N-((3-((clo(diflo)metyl)sulfonyl)-4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)phenyl) sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

N-((3-((clo(diflo)metyl)sulfonyl)-4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)phenyl) sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl) phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)amino)-3-nitrophenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl)amino)-3-nitrophenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl) benzamit

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(3-(dimetylamino)propoxy)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-(((1-metylpiperidin-4-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(((4-(dimetylamino)-1-metylpiperidin-4-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino) phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino) phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino) phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-3-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino) phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2,3-dihydro-1H-indol-5-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-xyano-4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1*H*-indol-5-yloxy)-*N*-((3-nitro-4-((1-tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino) phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1*H*-indol-5-yloxy)-*N*-((4-((4-metylpiperazin-1-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl} sulfonyl)benzamit;

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl]amino} phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl]amino} phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl} piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl) amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-hydroxy-1-metylpiperidin-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-3-flo-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl} sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-3-flo-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl) amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-[(4-{[(3S,4R)-1-benzyl-3-hydroxypiperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl) sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

N-[(4-{[(4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl) sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[1-(2-metoxyetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-5-flo-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl} sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-5-flo-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dietylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(dimetylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

N-({4-[(2-aminoxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[2-(4-hydroxy-1-metylpiperidin-4-yl)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-2-yl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(xyclopropylmetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(4,4,4-triflobutyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino] phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(1-morpholin-4-ylxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-2-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino} phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino} phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl] sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(3S)-1-metylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl) sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(3-flopropyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-[(4-{[(4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl) sulfonyl]-4-[4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-3-(hydroxymetyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-hydroxy-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-({1-[2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl]piperidin-4-yl}amino) phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(metylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-hydroxyxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl} sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-morpholin-4-ylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino] phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-[(4-{[(1-aminoxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl]amino}phenyl) sulfonyl]benzamit;

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl} sulfonyl)benzamit;

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(xyclohexylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(morpholin-4-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl)amino]phenyl} sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)phenyl]sulfonyl} benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl) sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metoxyxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxopiperidin-1-yl)etyl]amino}phenyl) sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etyl]amino}phenyl) sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(2-pyridin-4-yletyl)amino]phenyl}sulfonyl) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-morpholin-4-yl-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(4-metoxypiperidin-1-yl)-3-nitrophenyl]sulfonyl} benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5-pyrolidin-1-ylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino] phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(3-oxopiperazin-1-yl)etyl]amino}phenyl) sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-(triflometyl) phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)etyl]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl] sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metyl-5-oxopyrolidin-3-yl)amino]-3-nitrophenyl} sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)amino]-3-nitrophenyl} sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(piperidin-1-ylamino)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl} sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)metyl] amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1,3-thiazol-5-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl} sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(2-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(2-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(triflometoxy)etyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2,2-difloetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4,4-difloxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]carbonyl}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl) sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl) sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl} sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-metoxypropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-xyanoetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(3R)-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(3R)-4-hydroxy-1-adamantyl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-triflopropyl)amino]phenyl}sulfonyl) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-(metylamino)-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl) benzamit;

N-{[5-bromo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6-isopropoxypyridin-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl} sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)-5-(1,3-thiazol-2-yl) pyridin-3-yl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(2-metoxyetyl)amino]carbonyl}phenyl)sulfonyl] benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

N-({4-[(1-axetylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl) sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy) benzamit;

4-(4-{[4'-clo-5-(triflometyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl} sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[4'-clo-5-(triflometyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl} benzamit;

4-{4-[(5-tert-butyl-4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl) benzamit;

4-{4-[(5-tert-butyl-4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-{[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]carbonyl}phenyl) sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl] phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-({5-bromo-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl] phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

benzyl 4-({[4-({[4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzoyl]amino}sulfonyl)-2-nitrophenyl]amino}metyl)piperidin-1-carboxylat;

N-{[3-(aminocarbonyl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[4'-clo-5-(triflometyl)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[(5-tert-butyl-4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-xyano-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3,3-dimetylbutyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1S)-1-(hydroxymetyl)-3-metylbutyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl]amino}phenyl) sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1R)-1-(hydroxymetyl)-2-metylpropyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-metoxyphenyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

N-[(4-{[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[3-(2-oxopyrolidin-1-yl)propyl]amino}phenyl) sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-hydroxyphenyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy) benzamit;

N-{[4-({2-[4-(aminosulfonyl)phenyl]etyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[(1S)-1-phenyletyl]amino}phenyl)sulfonyl] benzamit;

N-({2-clo-5-flo-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]thio}-3-nitrophenyl)sulfonyl] benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-{[4-(metylsulfonyl)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2,2-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(2-morpholin-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-5-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylbut-2-ynyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit; và

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-hydroxy-4-metoxyphenyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-yloxy)benzamit.

**11.** Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 2, trong đó hợp chất này được chọn từ:

4-(4-((4'-clo-4-(pyrolidin-1-ylmetyl)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-pyrolidin-1-yletyl)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy) benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl) benzamit;

2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-metoxyphenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4,4-dimetyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl) piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino) phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4,4-dimetyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl) piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino) phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4,4-dimetyl-2-(3-(triflometyl)phenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl) piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino) phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(3-flophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((2-(4-flophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl)amino)-3-nitrophenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl)amino)-3-nitrophenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-(((1-metylpiperidin-4-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(3-(dimetylamino)propoxy)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)amino)phenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino) phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino) phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-4-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino) phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clo-3-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino) phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclooct-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclopent-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((3-nitro-4-((3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl) sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclooct-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclopent-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-(1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl)piperazin-1-yl)-2-(1*H*-indol-4-yloxy)-*N*-((3-nitro-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

*N*-((4-(((4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metyl)amino)-3-nitrophenyl) sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1*H*-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-hydroxy-1-metylpiperidin-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[1-(2-metoxyetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl) sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-[4-({4'-clo-3-[3-(dimetylamino)propyl]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino] phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[(4'-clo-4-morpholin-4-yl-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl} sulfonyl)benzamit;

4-[4-({4'-clo-3-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dimetylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dietylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-[4-({4'-clo-3-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-[4-({4'-clo-4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl) piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl) amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(4,4,4-triflobutyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl) sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[4'-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl} sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl] phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[4'-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl]amino}phenyl) sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl} sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[4-(metylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

4-{4-[1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-{4-[(1R)-1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl) benzamit;

4-{4-[(1S)-1-(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)etyl]piperazin-1-yl}-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[4-(morpholin-4-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

4-[4-({4'-clo-4-[2-(dimetylamino)etoxy]-1,1'-biphenyl-2-yl}metyl)piperazin-1-yl]-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl} sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(3-oxopiperazin-1-yl)etyl]amino}phenyl) sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(piperidin-1-ylamino)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl} benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(3-nitro-4-{[2-(triflometoxy)etyl]amino}phenyl)sulfonyl] benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl] benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[3-(metylsulfonyl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl] benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[3-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl) sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-3-[(triflometyl) sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl} sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[3-nitro-4-(2-tetrahydro-2H-pyran-4-yletoxy)phenyl]sulfonyl} benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[3-(metylsulfonyl)propoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-metoxypropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-xyanoetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-triflopropyl)amino]phenyl}sulfonyl) benzamit;

N-({5-bromo-6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

N-({4-[(1-axetylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl) sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifloetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

N-{[5-bromo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[6-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]-5-(1,3-thiazol-2-yl)pyridin-3-yl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-xyano-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-[(4-{[2-(2-metoxyetoxy)etyl]thio}-3-nitrophenyl) sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-N-{[4-(metylsulfonyl)phenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-etynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(2-morpholin-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit; và

N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indol-4-yloxy)benzamit.

**12.** Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 3, trong đó hợp chất này được chọn từ:

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino] phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(2,2-difloetyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl} sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl) morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-[(5-clo-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl) morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(xyanometyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-dimetylglyxyl)pyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(xyanometyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(4-oxetan-3-ylmorpholin-2-yl)metyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl) metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-flo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-({5-clo-6-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ylmetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(1-metylpiperidin-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({(2R)-4-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]morpholin-2-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

N-[(4-{[(4-axetylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit;

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({[4-(metylsulfonyl)morpholin-2-yl]metyl} amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

Trans-2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyanoxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit; và

2-(1H-benzimidazol-4-yloxy)-N-({5-clo-6-[(4,4-difloxyclohexyl)metoxy] pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl} piperazin-1-yl)benzamit.

**13.** Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 4, trong đó hợp chất này được chọn từ:

N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

Trans-N-({5-clo-6-[(4-metoxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-flo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[1-(xyanometyl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

Trans-N-({5-clo-6-[(4-hydroxyxyclohexyl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2S)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(2R)-4-(N,N-dimetylglyxyl)morpholin-2-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-{[5-clo-6-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}oxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-{[5-clo-6-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}metoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-[(5-clo-6-{[(3R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}pyridin-3-yl)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[6-({4-flo-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-clo-6-(2-tetrahydrofuran-2-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-({3-clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit;

N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(1H-indazol-4-yloxy)benzamit; và

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-*N*-{[5-xyano-6-(2-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yletoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-(1*H*-indazol-4-yloxy)benzamit.

**14.** Chế phẩm điều trị bệnh ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư tủy xương, ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lymphô mạn tính, ung thư ruột kết-trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô nang, khối u ác tính dạng bạch huyết nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu sinh tủy, u tủy, ung thư miệng, ung thư buồng trứng, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lách, chế phẩm này chứa tá dược và lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13.

# DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> MILAN BRUNCKO
HONG DING
GEORGE A. DOHERTY
STEVEN W. ELMORE
LISA HASVOLD
LAURA HEXAMER
AARON KUNZER
ROBERT A. MANTEI
WILLIAM J. MCCLELLAN
CHANG H. PARK
CHEOL-MIN PARK
ANDREW M. PETROS
XIAOHONG SONG
ANDREW J. SOUERS
GERARD M. SULLIVAN
ZHI-FU TAO
GARY T. WANG
LE WANG
XILU WANG
MICHAEL D. WENDT

<120> HỢP CHẤT ỨC CHẾ CHỌN LỌC HOẠT TÍNH CỦA CÁC PROTEIN HỌ Bcl_2, VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> 9696USO1

<140> 12/631,404
<141> 2009-12-04

<150> 61/181,180
<151> 2009-05-26

<150> 61/120,275
<151> 2008-12-05

<160> 1

<170> FastSEQ cho Phiên bản Windows 4.0

<210> 1
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Peptit mẫu dò

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1

<223> Gly được cải biến bằng axetyl

<220>
<221> MOD_RES
<222> 13
<223> Lys được cải biến bằng 6-FAM

<220>
<221> MOD_RES
<222> 16
<223> Arg được cải biến bằng NH2

<400> 1
Gly Gln Val Gly Arg Gln Leu Ala Ile Ile Gly Asp Lys Ile Asn Arg
1 5 10 15 =