(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) **1-0021926**

(51)[7] **A61P 35/00**, A61K 31/496, C07D 403/12

(13) **B**

(21) 1-2011-01736
(22) 04.12.2009
(86) PCT/US2009/066722 04.12.2009
(87) WO2010/065824 10.06.2010
(30) 61/119,844 04.12.2008 US
(45) 25.10.2019 379
(43) 27.08.2012 293

(73) 1. ABBVIE INC. (US)
1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, United States of America
2. THE WALTER AND ELIZA HALL INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH (AU)
1G Royal Parade, Parkville, Victoria, VIC 3052, Australia

(72) BRUNCKO, Milan (US), DAI, Yujia (US), DING, Hong (CN), DOHERTY, George A. (US), MORE, Steven W. (US), HASVOLD Lisa (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), PETER Edward Czabotar (AU), GUILLAUME Laurent Lessene (AU), PETER Malcolm Colman (AU)

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT GÂY CHẾT TẾ BÀO THEO CHƯƠNG TRÌNH VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế hoạt tính của protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình Bcl-2 và dược phẩm chứa hợp chất này. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh trong đó có sự biểu hiện của protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình Bcl-2.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất mà ức chế hoạt tính của các protein chống gây chết tế bào theo chương trình Bcl-2, dược phẩm chứa hợp chất này, và sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất này để điều trị bệnh trong đó có sự biểu hiện của các protein chống gây chết tế bào theo chương trình Bcl-2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các protein chống gây chết tế bào theo chương trình Bcl-2 có liên quan đến một số bệnh. Do đó, có nhu cầu đối với các hợp chất trong lĩnh vực dược phẩm mà ức chế hoạt tính của các protein chống gây chết tế bào theo chương trình Bcl-2.

Sự biểu hiện quá mức của các protein Bcl-2 có liên quan đến sự đề kháng đối với liệu pháp hóa học, tác động lâm sàng, sự tiến triển của bệnh, tiên lượng chung hoặc kết hợp của chúng trong các bệnh ung thư và các rối loạn hệ thống miễn dịch.

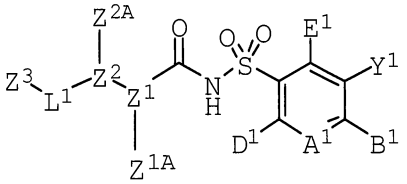
Sự liên quan của các protein Bcl-2 trong bệnh ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư tủy xương, ung tư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lympho mãn tính, ung thư kết trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u nang bạch huyết, các dạng bạch huyết ác tính có nguồn gốc từ tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, 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, ung thư lách, và các bệnh tương tự đã được mô tả trong đơn quốc tế số PCT/US2004/36770, số công bố quốc tế là WO 2005/049593, và đơn quốc tế số PCT/US 2004/37911, số công bố quốc tế là WO 2005/024636.

Sự liên quan của các protein Bcl-2 trong các bệnh miễn dịch và tự miễn được đề cập trong các tạp chí Current Allergy and 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 liên quan của các protein Bcl-2 trong bệnh viêm khớp được đề cập trong đơn tạm thời Mỹ số 60/988,479. Sự liên quan của các protein Bcl-2 trong việc thải ghép tủy xương được đề cập trong đơn Mỹ số 11/941,196.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến hợp chất mà ức chế hoạt tính của các protein chống gây chết tế bào theo chương trình Bcl-2 và dược phẩm chứa hợp chất này.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc các muối dược dụng của chúng, tiền dược chất hoặc các muối của các tiền dược chất của chúng, hữu dụng dùng làm các chất ức chế các protein chống gây chết tế bào theo chương trình Bcl-2, hợp chất này có công thức (I):



(I),

trong đó:

A^1 là N hoặc $C(A^2)$;

A^2 là H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

B^1 là H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

D^1 là H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

E^1 là H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$; and

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}, SO_2R^{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

E^1 và Y^1, cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, là benzen, naphtylen, heteroaren xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; và

A^2, B^1, và D^1 độc lập được chọn từ H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$; hoặc

Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, là benzen, naphtylen, heteroaren xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; và

A^2, D^1, và E^1 độc lập được chọn từ H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$; hoặc

A^2 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, là benzen, naphtylen, heteroaren xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; và

D^1, E^1, và Y^1 độc lập được chọn từ H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$; hoặc

A^2 và D^1, cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, là benzen, naphtalen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; và

B^1, E^1, và Y^1 độc lập được chọn từ H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I,

CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, 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 xycloalkyl, xycloalkenyl hoặc xycloalkynyl;

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

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

R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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 độc lập được chọn từ R^6, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7, OR^7, SR^7, $S(O)R^7$, SO_2R^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $C(O)N(R^7)_2$, $NHC(O)R^7$, $NR^7C(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, 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 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} là alkyl được chọn một cách độc lập hoặc, cùng với nguyên tử N mà chúng liên kết, R^{6C};

R^{6C} là aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, pyrolidin-1-yl hoặc piperidin-1-yl, mỗi nhóm này có một nhóm CH_2 không được thế hoặc được 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, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{8A}; R^{8A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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 độc lập được chọn từ R^{12}, OR^{12}, SR^{12}, $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, $C(O)R^{12}$, $CO(O)R^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, NH_2, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$, $NHC(O)R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NHS(O)_2R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NHC(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{12}$, $NHC(O)N(R^{12})_2$, $NR^{12}C(O)NHR^{12}$, $NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{12}$, $C(O)NHSO_2R^{12}$, $C(O)NR^{12}SO_2R^{12}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{12}, $SO_2N(R^{12})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{12}$, $C(N)N(R^{12})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

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

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

R^{14} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{14A}; R^{14A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{15} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{18A}; R^{18A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

R^{20} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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 độc lập được chọn từ R^{22}, OR^{22}, SR^{22}, $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22}, $C(O)R^{22}$, $CO(O)R^{22}$, $OC(O)R^{22}$, $OC(O)OR^{22}$, NH_2, NHR^{22}, $N(R^{22})_2$, $NHC(O)R^{22}$, $NR^{22}C(O)R^{22}$, $NHS(O)_2R^{22}$, $NR^{22}S(O)_2R^{22}$, $NHC(O)OR^{22}$, $NR^{22}C(O)OR^{22}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{22}$, $NHC(O)N(R^{22})_2$, $NR^{22}C(O)NHR^{22}$, $NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{22}$, $C(O)NHSO_2R^{22}$, $C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{22}, $SO_2N(R^{22})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{22}$, $C(N)N(R^{22})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{22} là R^{23}, R^{24} hoặc R^{25};

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

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

R^{25} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{25A}; R^{25A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

Z^1 là R^{26} hoặc R^{27};

Z^2 là R^{28}, R^{29} hoặc R^{30};

Z^{1A} và Z^{2A} đều không có mặt hoặc cùng nhau tạo thành CH_2, CH_2CH_2 hoặc Z^{12A};

Z^{12A} là C_2-C_6-alkylen có một hoặc hai nhóm CH_2 được thế bằng NH, $N(CH_3)$, S, S(O) hoặc SO_2;

L^1 là R^{37}, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37}, $C(O)R^{37}$, $CO(O)R^{37}$, $OC(O)R^{37}$, $OC(O)OR^{37}$, NHR^{37}, C(O)NH, $C(O)NR^{37}$, $C(O)NHOR^{37}$, $C(O)NHSO_2R^{37}$, SO_2NH, SO_2NHR^{37}, C(N)NH, $C(N)NHR^{37}$;

R^{26} là phenylen, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen hoặc heteroaren hoặc R^{26A}; R^{26A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{27} là heteroarylen, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen hoặc heteroaren hoặc R^{27A}; R^{27A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{28} là phenylen, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{28A}; R^{28A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{29} là heteroarylen, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen hoặc heteroaren hoặc R^{29A}; R^{29A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken ;

R^{30} là xycloalkylen, xycloalkenylen, heteroxycloalkylen hoặc heteroxycloalkenylen, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{30A}; R^{30A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{37} là liên kết hoặc R^{37A};

R^{37A} là alkylen, alkenylen, hoặc alkynylen, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế R^{37B}, OR^{37B}, SR^{37B}, $S(O)R^{37B}$, SO_2R^{37B}, $C(O)R^{37B}$, $CO(O)R^{37B}$, $OC(O)R^{37B}$, $OC(O)OR^{37B}$, NH_2, NHR^{37B}, $N(R^{37B})_2$, $NHC(O)R^{37B}$, $NR^{37B}C(O)R^{37B}$, $NHS(O)_2R^{37B}$, $NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$, $NHC(O)OR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)OR^{37B}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{37B}$, $NHC(O)N(R^{37B})_2$, $NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{37B}$, $C(O)N(R^{37B})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{37B}$, $C(O)NHSO_2R^{37B}$, $C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{37B}, $SO_2N(R^{37B})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{37B}$, $C(N)N(R^{37B})_2$,

CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I được chọn một cách độc lập;

R^{37B} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl;

Z^3 là R^{38}, R^{39} hoặc R^{40};

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

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

R^{40} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{40A}; R^{40A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các nhóm được thể hiện bằng R^{26} và R^{27} được thế (tức là nếu Z^{1A} và Z^{2A} không có mặt) hoặc được thế tiếp (tức là nếu Z^{1A} và Z^{2A} có mặt) bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ R^{41}, OR^{41}, SR^{41}, $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41}, $C(O)R^{41}$, $CO(O)R^{41}$, $OC(O)R^{41}$, $OC(O)OR^{41}$, NH_2, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)R^{41}$, $NR^{41}C(O)R^{41}$, $NHS(O)_2R^{41}$, $NR^{41}S(O)_2R^{41}$, $NHC(O)OR^{41}$, $NR^{41}C(O)OR^{41}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{41}$, $NHC(O)N(R^{41})_2$, $NR^{41}C(O)NHR^{41}$, $NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{41}$, $C(O)N(R^{41})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{41}$, $C(O)NHSO_2R^{41}$, $C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{41}, $SO_2N(R^{41})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{41}$, $C(N)N(R^{41})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

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

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

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

R^{44} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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 hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ R^{46}, OR^{46}, SR^{46}, $S(O)R^{46}$, SO_2R^{46}, $C(O)R^{46}$, $CO(O)R^{46}$, $OC(O)R^{46}$, $OC(O)OR^{46}$, NH_2, NHR^{46}, $N(R^{46})_2$, $NHC(O)R^{46}$, $NR^{46}C(O)R^{46}$, $NHS(O)_2R^{46}$, $NR^{46}S(O)_2R^{46}$, $NHC(O)OR^{46}$, $NR^{46}C(O)OR^{46}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{46}$, $NHC(O)N(R^{46})_2$, $NR^{46}C(O)NHR^{46}$, $NR^{46}C(O)N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{46}$, $C(O)NHSO_2R^{46}$, $C(O)NR^{46}SO_2R^{46}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{46}, $SO_2N(R^{46})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{46}$, $C(N)N(R^{46})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{46} là alkyl, alkenyl, alkynyl, R^{47}, R^{48} hoặc R^{49};

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

R^{48} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{48A}; R^{48A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{49} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{49A}; R^{49A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các nhóm được thể hiện bằng R^{42}, R^{42A}, R^{43}, R^{43A}, R^{44}, R^{44A}, R^{47}, R^{47A}, R^{48}, R^{48A}, R^{49}, và R^{49A} độc lập được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn nhóm 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}, $N(R^{50})_2$, $NHC(O)R^{50}$, $NR^{50}C(O)R^{50}$, $NHS(O)_2R^{50}$, $NR^{50}S(O)_2R^{50}$, $NHC(O)OR^{50}$, $NR^{50}C(O)OR^{50}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{50}$,

$NHC(O)N(R^{50})_2$, $NR^{50}C(O)NHR^{50}$, $NR^{50}C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, 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}, $SO_2N(R^{50})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, 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, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{51A}; R^{51A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{52} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{52A}; R^{52A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{53} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{53A}; R^{53A} 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 độc lập được chọn từ R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55}, $C(O)R^{55}$, $CO(O)R^{55}$, $OC(O)R^{55}$, $OC(O)OR^{55}$, NH_2, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $NHC(O)R^{55}$, $NR^{55}C(O)R^{55}$, $NHS(O)_2R^{55}$, $NR^{55}S(O)_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, $NR^{55}C(O)OR^{55}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, $NHC(O)N(R^{55})_2$, $NR^{55}C(O)NHR^{55}$, $NR^{55}C(O)N(R^{55})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $C(O)N(R^{55})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{55}$, $C(O)NHSO_2R^{55}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{55}$, $C(N)N(R^{55})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{55} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl; và

trong đó mỗi nhóm vòng nêu trên 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 nhóm độc lập được chọn từ R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SR^{57}, $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $OC(O)R^{57}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$,

$NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{57}, $SO_2N(R^{57})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{57A} là spiroxyclyl;

R^{57} là R^{58}, R^{59}, R^{60} hoặc R^{61};

R^{58} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{58A}; R^{58A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{59} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{59A}; R^{59A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{60} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{60A}; R^{60A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{61} 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 R^{62}, OR^{62}, SR^{62}, $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62}, $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2, NHR^{62}, $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{62}, $SO_2N(R^{62})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{62} là R^{63}, R^{64}, R^{65} hoặc R^{66};

R^{63} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{63A}; R^{63A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{64} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{64A}; R^{64A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{65} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{65A}; R^{65A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{66} là alkyl, alkenyl hoặc alkenyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế được chọn một cách độc lập R^{67}, OR^{67}, SR^{67}, $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67}, $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2, NHR^{67}, $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{67}, $SO_2N(R^{67})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{67} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl;

trong đó các nhóm được thể hiện bằng R^{57A}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, và R^{67} không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ R^{68}, OR^{68}, SR^{68}, $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68}, $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2, NHR^{68}, $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{68}, $SO_2N(R^{68})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{68} là R^{69}, R^{70}, R^{71} hoặc R^{72};

R^{69} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{69A}; R^{69A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{70} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{70A}; R^{70A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

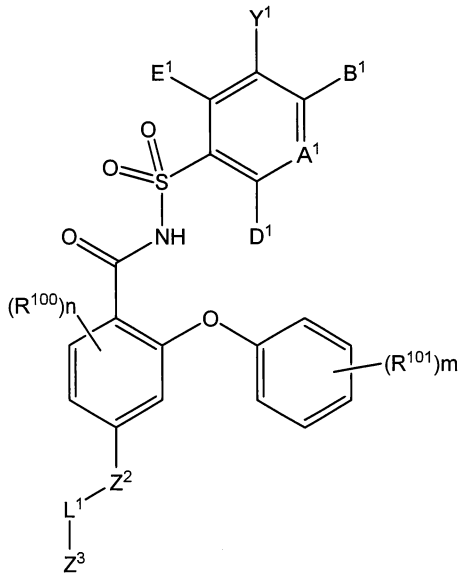
R^{71} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{71A}; R^{71A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{72} là alkyl, alkenyl hoặc alkenyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ R^{73}, OR^{73}, SR^{73}, $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73}, $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2, NHR^{73}, $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{73}, $SO_2N(R^{73})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{73} là alkyl, alkenyl, alkenyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl; và

các nhóm được thể hiện bằng R^{69}, R^{70}, và R^{71} không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ NH_2, $C(O)NH_2$, C(O)NHOH, SO_2NH_2, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II):



(II),

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^{100} là như được mô tả cho các nhóm thế trên R^{26};

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

R^{101} là như được mô tả cho các nhóm thế trên R^{42};

m bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5;

A^1 là N hoặc $C(A^2)$;

A^2 là H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

B^1 là H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH,

$C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

D^1 là H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

E^1 là H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, 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}, SO_2R^{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

E^1 và Y^1, cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, là benzen, naphtylen, heteroaren xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; và

A^2, B^1, và D^1 độc lập được chọn từ H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I,

CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$; hoặc

Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, là benzen, naphtylen, heteroaren xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; và

A^2, D^1, và E^1 độc lập được chọn từ H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$; hoặc

A^2 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, là benzen, naphtylen, heteroaren xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; và

D^1, E^1, và Y^1 độc lập được chọn từ H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$; hoặc

A^2 và D^1, cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, là benzen, naphtalen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; và

B^1, E^1, và Y^1 độc lập được chọn từ H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$,

$C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, 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 xycloalkyl, xycloalkenyl hoặc xycloalkynyl;

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

R^3 là heteroaryl, mà 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 này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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 độc lập được chọn từ R^6, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7, OR^7, SR^7, $S(O)R^7$, SO_2R^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $C(O)N(R^7)_2$, $NHC(O)R^7$, $NR^7C(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, 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 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 nguyên tử N mà chúng liên kết, R^{6C};

R^{6C} là aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, pyrolidin-1-yl hoặc piperidin-1-yl, mỗi nhóm này có một nhóm CH_2 không được thế hoặc được 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, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{8A}; R^{8A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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 độc lập được chọn từ R^{12}, OR^{12}, SR^{12}, $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, $C(O)R^{12}$, $CO(O)R^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, NH_2, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$, $NHC(O)R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NHS(O)_2R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NHC(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{12}$, $NHC(O)N(R^{12})_2$, $NR^{12}C(O)NHR^{12}$, $NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{12}$, $C(O)NHSO_2R^{12}$, $C(O)NR^{12}SO_2R^{12}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{12}, $SO_2N(R^{12})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{12}$, $C(N)N(R^{12})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

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

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

R^{14} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{14A}; R^{14A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{15} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{18A}; R^{18A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

R^{20} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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 độc lập được chọn từ R^{22}, OR^{22}, SR^{22}, $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22}, $C(O)R^{22}$, $CO(O)R^{22}$, $OC(O)R^{22}$, $OC(O)OR^{22}$, NH_2, NHR^{22}, $N(R^{22})_2$, $NHC(O)R^{22}$, $NR^{22}C(O)R^{22}$, $NHS(O)_2R^{22}$, $NR^{22}S(O)_2R^{22}$, $NHC(O)OR^{22}$, $NR^{22}C(O)OR^{22}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{22}$, $NHC(O)N(R^{22})_2$, $NR^{22}C(O)NHR^{22}$, $NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{22}$, $C(O)NHSO_2R^{22}$, $C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{22}, $SO_2N(R^{22})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{22}$, $C(N)N(R^{22})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{22} là R^{23}, R^{24} hoặc R^{25};

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

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

R^{25} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{25A}; R^{25A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

Z^2 là R^{28}, R^{29} hoặc R^{30};

Z^{1A} và Z^{2A} đều không có mặt hoặc cùng nhau tạo thành CH_2, CH_2CH_2 hoặc Z^{12A};

Z^{12A} là C_2-C_6-alkylen có một hoặc hai nhóm CH_2 được thế bằng NH, $N(CH_3)$, S, S(O) hoặc SO_2;

L^1 là R^{37}, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37}, $C(O)R^{37}$, $CO(O)R^{37}$, $OC(O)R^{37}$, $OC(O)OR^{37}$, NHR^{37}, C(O)NH, $C(O)NR^{37}$, $C(O)NHOR^{37}$, $C(O)NHSO_2R^{37}$, SO_2NH, SO_2NHR^{37}, C(N)NH, $C(N)NHR^{37}$;

R^{28} là phenylen, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{28A}; R^{28A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{29} là heteroarylen, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen hoặc heteroaren hoặc R^{29A}; R^{29A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken ;

R^{30} là xycloalkylen, xycloalkenylen, heteroxycloalkylen hoặc heteroxycloalkenylen, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{30A}; R^{30A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{37} là liên kết hoặc R^{37A};

R^{37A} là alkylen, alkenylen, hoặc alkynylen, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế được chọn một cách độc lập R^{37B}, OR^{37B}, SR^{37B}, $S(O)R^{37B}$, SO_2R^{37B}, $C(O)R^{37B}$, $CO(O)R^{37B}$, $OC(O)R^{37B}$, $OC(O)OR^{37B}$, NH_2, NHR^{37B}, $N(R^{37B})_2$, $NHC(O)R^{37B}$, $NR^{37B}C(O)R^{37B}$, $NHS(O)_2R^{37B}$, $NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$, $NHC(O)OR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)OR^{37B}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{37B}$, $NHC(O)N(R^{37B})_2$, $NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{37B}$, $C(O)N(R^{37B})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{37B}$, $C(O)NHSO_2R^{37B}$, $C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{37B}, $SO_2N(R^{37B})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{37B}$, $C(N)N(R^{37B})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{37B} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl;

Z^3 là R^{38}, R^{39} hoặc R^{40};

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

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

R^{40} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{40A}; R^{40A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các nhóm được thể hiện bằng R^{42} độc lập được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn nhóm 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}, $N(R^{50})_2$, $NHC(O)R^{50}$, $NR^{50}C(O)R^{50}$, $NHS(O)_2R^{50}$, $NR^{50}S(O)_2R^{50}$, $NHC(O)OR^{50}$, $NR^{50}C(O)OR^{50}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{50}$, $NHC(O)N(R^{50})_2$, $NR^{50}C(O)NHR^{50}$, $NR^{50}C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, $SO_2N(R^{50})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, 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, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{51A}; R^{51A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{52} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{52A}; R^{52A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{53} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{53A}; R^{53A} 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 độc lập được chọn từ R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55}, $C(O)R^{55}$, $CO(O)R^{55}$, $OC(O)R^{55}$, $OC(O)OR^{55}$, NH_2, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $NHC(O)R^{55}$, $NR^{55}C(O)R^{55}$, $NHS(O)_2R^{55}$, $NR^{55}S(O)_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, $NR^{55}C(O)OR^{55}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, $NHC(O)N(R^{55})_2$, $NR^{55}C(O)NHR^{55}$, $NR^{55}C(O)N(R^{55})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $C(O)N(R^{55})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{55}$, $C(O)NHSO_2R^{55}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{55}$, $C(N)N(R^{55})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{55} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl; và

trong đó mỗi nhóm vòng nêu trên 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 nhóm độc lập được chọn từ R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SR^{57}, $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $OC(O)R^{57}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{57}, $SO_2N(R^{57})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{57A} là spiroxyclyl;

R^{57} là R^{58}, R^{59}, R^{60} hoặc R^{61};

R^{58} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{58A}; R^{58A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{59} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{59A}; R^{59A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{60} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{60A}; R^{60A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{61} 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 R^{62}, OR^{62}, SR^{62}, $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62}, $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2, NHR^{62}, $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{62}, $SO_2N(R^{62})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{62} là R^{63}, R^{64}, R^{65} hoặc R^{66};

R^{63} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{63A}; R^{63A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{64} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{64A}; R^{64A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{65} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{65A}; R^{65A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{66} là alkyl, alkenyl hoặc alkenyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế được chọn một cách độc lập trong số các nhóm R^{67}, OR^{67}, SR^{67}, $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67}, $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2, NHR^{67}, $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{67}, $SO_2N(R^{67})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{67} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl;

trong đó các nhóm được thể hiện bằng R^{57A}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, và R^{67} không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ R^{68}, OR^{68}, SR^{68}, $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68}, $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2, NHR^{68}, $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{68}, $SO_2N(R^{68})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{68} là R^{69}, R^{70}, R^{71} hoặc R^{72};

R^{69} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{69A}; R^{69A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{70} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{70A}; R^{70A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{71} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{71A}; R^{71A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{72} là alkyl, alkenyl hoặc alkenyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ R^{73}, OR^{73}, SR^{73}, $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73}, $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2, NHR^{73}, $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{73}, $SO_2N(R^{73})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{73} là alkyl, alkenyl, alkenyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl; và

các nhóm được thể hiện bằng R^{69}, R^{70}, và R^{71} không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ NH_2, $C(O)NH_2$, C(O)NHOH, SO_2NH_2, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), trong đó A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), trong đó A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là NHR^1.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), trong đó A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là H.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), 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.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), 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 nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), mà là các hợp chất sau đây:

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-((dimetylamino)metyl)phenoxy)-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-(3-(metylamino)phenoxy)-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-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oxy)-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-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oxy)-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-(2-clophenoxy)-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-(3-clophenoxy)-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-(4-clophenoxy)-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-(3-nitrophenoxy)-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-(3-(hydroxymetyl)phenoxy)-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-(2-clophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

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

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-clophenoxy)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)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-((1-metyl-1H-indol-4-yl)oxy)benzamit;

2-(3-(axetylamino)phenoxy)-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-(4-aminophenoxy)-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-(3-aminophenoxy)-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)-2-(3-metoxyphenoxy)-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-(3-(dimetylamino)phenoxy)-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-(3-xyanophenoxy)-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-metyl-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy)-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-metyl-1,3-benzothiazol-5-yl)oxy)-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-((2-metyl-1,3-benzothiazol-5-yl)oxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(3-(dimetylamino)-3-oxopropyl)phenoxy)-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-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)phenoxy)-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-(3-(dimetylamino)propyl)phenoxy)-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-(2-(dimetylamino)etyl)phenoxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(5-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)-N,N-dimetylbenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-((dimetylamino)metyl)phenoxy)-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-(3-morpholin-4-ylphenoxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(2,4-dimetyl-1,3-thiazol-5-yl)phenoxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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;

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

2-(3-clophenoxy)-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;

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

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

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

2-(4-amino-3-clophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(2-bromophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-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-((3-metyl-1H-indazol-4-yl)oxy)-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-(2,3-diflophenoxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(3-bromophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-etylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)-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-((7-flo-1H-indol-5-yl)oxy)-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-(2,3-diflophenoxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(4-amino-3-clophenoxy)-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)benzamit;

2-(3-clophenoxy)-4-(4-((4'-clo-4-(2-pyrolidin-1-yletyl)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-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-(2,3-diclophenoxy)-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-((3-metyl-1H-indazol-4-yl)oxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-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-(3-(triflometyl)phenoxy)benzamit;

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

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

2-(2-clo-4-flophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-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-((3-metyl-1H-indol-4-yl)oxy)-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-(2-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((3-metyl-1H-indol-4-yl)oxy)-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-(2,5-diclophenoxy)-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-((1-metyl-1H-indol-4-yl)oxy)-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-(3-morpholin-4-ylphenoxy)-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-((3-(3-morpholin-4-yl-3-oxopropyl)-1H-indol-5-yl)oxy)benzamit;

2-(3-(benzyloxy)phenoxy)-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)-2-(4-xyanophenoxy)-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-((3-(3-morpholin-4-yl-3-oxopropyl)-1H-indol-5-yl)oxy)-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-((3-(3-morpholin-4-ylpropyl)-1H-indol-5-yl)oxy)-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-(4-((dimetylamino)metyl)phenoxy)-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-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenoxy)-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-(3-nitrophenoxy)-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

tert-butyl 4-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)benzyl(etyl)carbamat;

tert-butyl 3-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)benzyl(etyl)carbamat;

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

2-(4-(axetylamino)phenoxy)-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;

tert-butyl 4-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)phenylcarbamat;

2-(1,1'-biphenyl-2-yloxy)-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;

tert-butyl 3-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)phenylcarbamat;

2-(1,1'-biphenyl-3-yloxy)-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)-2-(4-(2-(dimetylamino)etyl)phenoxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(4-(benzyloxy)phenoxy)-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)-2-(3-morpholin-4-ylphenoxy)-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-metyl-1,3-benzothiazol-5-yl)oxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

tert-butyl 4-(3-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)phenyl)piperazin-1-carboxylat;

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

2-(3-(benzyloxy)phenoxy)-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)-2-(4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenoxy)-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-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)oxy)benzamit;

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

tert-butyl 4-(4-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)phenyl)piperazin-1-carboxylat;

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

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy)phenoxy)-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-((1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(metylcarbamoyl)phenoxy)-N-(4-(3-morpholinopropylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(4-(3-(dimetylamino)propylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-2-(3-(metylcarbamoyl)phenoxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy)phenoxy)-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-((3-(3-(dimetylamino)propyl)-1H-indol-5-yl)oxy)-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-(3-(hydroxymetyl)phenoxy)benzamit;

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

N-(4-((4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-2-(3-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit;

4-(4-(1-(4'-clobiphenyl-2-yl)etyl)piperazin-1-yl)-2-(2-clophenoxy)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit;

N-{[4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(3,5-diclophenoxy)phenyl]sulfonyl}-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrobenzamit;

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

2-(2-clophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-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)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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)benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-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;

2-(2-clo-4-flophenoxy)-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)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-(2,3-diflophenoxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2-flophenoxy)-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-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(2-flophenoxy)benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-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-(3-clophenoxy)-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)benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-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)benzamit;

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-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)-N-({4-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(3-flophenoxy)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-(2,3-diflophenoxy)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-(2-flophenoxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(thien-3-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-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(2-flophenoxy)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-(3-flophenoxy)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-(4-flophenoxy)benzamit;

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

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

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-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-(2,3-diflophenoxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

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

2-(3-clo-2-flophenoxy)-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-(3-clo-2-flophenoxy)-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)benzamit;

2-(3-clo-2-flophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(3-clo-2-flophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(2-clo-6-flophenoxy)-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-(2-clo-6-flophenoxy)-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;

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

2-(3-clophenoxy)-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;

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

2-(3-bromophenoxy)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-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-(3-iodophenoxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit;

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

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

2-(2-clo-3,5-diflophenoxy)-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;

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

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

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

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

2-(2-clo-3-hydroxyphenoxy)-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-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[1-(3-phenylpropyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

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

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

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

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

2-(2-clo-3-flophenoxy)-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-(2-clo-3-flophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-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]benzamit;

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

2-(2-clophenoxy)-4-(4-{[6-(4-clophenyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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-(3-clophenoxy)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-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-(2,3-diflophenoxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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]benzamit;

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-(dimetylamino)-2-oxoetyl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2-morpholin-4-yletyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

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

2-(2-clophenoxy)-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]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-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-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[3-(1H-pyrol-2-yl)phenoxy]benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

tert-butyl 4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)-1H-indol-1-carboxylat;

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit;

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit;

Trans-2-(3-clophenoxy)-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;

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

2-(2-clo-4-hydroxyphenoxy)-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-(2-clo-4-hydroxyphenoxy)-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-4-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-4-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

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

2-({1,3-bis[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-indol-4-yl}oxy)-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]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-({3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-indol-4-yl}oxy)benzamit;

2-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrophenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)-N,N-dimetylbenzamit;

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-{[2-(triflometyl)-1H-indol-4-yl]oxy}benzamit;

2-(2-clo-4-hydroxyphenoxy)-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;

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-{[6-(triflometyl)-1H-indol-5-yl]oxy}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-{[6-(triflometyl)-1H-indol-5-yl]oxy}benzamit;

2-[(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)metoxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

tert-butyl 4-[(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)metyl]-1,3-thiazol-2-ylcarbamat;

2-[(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)metoxy]-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-[3-(axetylamino)phenoxy]-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-[3-(axetylamino)phenoxy]-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-[(2-clophenyl)amino]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-metoxy-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-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-[(2-clophenyl)amino]-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;

tert-butyl 5-[5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]amino}cacbonyl)phenoxy]-1H-indol-1-carboxylat;

2-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

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

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(4-{[1-(xyclopropylmetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(2-hydroxy-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

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

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(3-clophenoxy)-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-(4-amino-3-clophenoxy)-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-[(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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(4-{[(3S,4R)-3-hydroxy-1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-{[4-(morpholin-4-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

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

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

2-(6-aminopyridin-3-yl)-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;

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-4-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

tert-butyl 5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat;

2-[(6-aminopyridin-3-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit;

2-[(3-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(3-clo-1H-indol-4-yl)oxy]-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;

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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit;

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

tert-butyl 5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

tert-butyl 4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

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

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

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

tert-butyl 5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-3-ylcarbamat;

2-[(5-aminopyridin-3-yl)oxy]-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;

tert-butyl 4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

2-[(3-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(2-aminopyridin-4-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-{[6-(benzyloxy)pyridin-3-yl]oxy}-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;

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-[(3-clo-1H-indol-4-yl)oxy]-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;

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)-2-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit;

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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}benzamit;

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-{[3-(2-aminoetyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-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-{[3-(2-aminoetyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-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;

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-[(6-amino-5-flopyridin-3-yl)oxy]-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;

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-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)-2-[(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

N-{[5-bromo-6-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-(3-amino-5-clophenoxy)-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;

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

N-({5-bromo-6-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit;

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-4-(4-{[5-(4-clophenyl)-2,3,6,7-tetrahydrooxepin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-4-(4-{[5-(4-clophenyl)-2,3,6,7-tetrahydrooxepin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-morpholin-4-ylbut-2-ynyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

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

Trans-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)-2-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit;

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

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-etynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)oxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-etylmorpholin-3-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-3-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)oxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

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

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclohexyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[4-(4-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({3-[3-(dimetylamino)propyl]-1H-indol-4-yl}oxy)-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-({3-[3-(dimetylamino)propyl]-1H-indol-4-yl}oxy)-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-xyclopropyl-4-flopiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

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

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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}benzamit;

Trans-2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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-amino-5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)nicotinamit;

2-[(6-amino-5-xyanopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-{[6-(axetylamino)pyridin-3-yl]oxy}-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({6-[(metylsulfonyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)-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-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

2-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-metylpyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1-oxetan-3-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-isopropylpyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-xyclopropylpyridin-3-yl)oxy]-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;

Trans-2-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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;

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

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-xyclopropylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-flo-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

tert-butyl 6-bromo-4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

tert-butyl 4-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)pyridin-2,6-diyldicarbamat;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[6-(xyclopropylamino)pyridin-3-yl]oxy}-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-({6-[(2,2-difloetyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)-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-({6-[(2,2-difloetyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-{[5-clo-6-(metylamino)pyridin-3-yl]oxy}-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({4-[2-flo-1-(flometyl)etyl]morpholin-2-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(2-amino-6-bromopyridin-4-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(2,6-diaminopyridin-4-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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]piperidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

tert-butyl 5-bromo-4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy]-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-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-({6-[(2,2,2-trifloetyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-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-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-[4-({9-(4-clophenyl)-3-[2-flo-1-(flometyl)etyl]-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl}metyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-isopropyl-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-N-[(5-clo-6-{[1-(N,N-dimetylglyxyl)-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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}benzamit;

2-[(2-amino-5-bromopyridin-4-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

Trans-2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-N-[(5-clo-6-{[1-(2,2-difloetyl)-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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}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-[2-(1H-pyrazol-4-yl)phenoxy]benzamit;

2-[2-(2-aminopyridin-3-yl)phenoxy]-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;

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-[2-(1H-pyrazol-5-yl)phenoxy]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-({5-clo-6-[(4,4-difloxyclohexyl)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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các muối của các tiền dược chất và các chất chuyển hóa của chúng.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất 2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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; và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các muối của các tiền dược chất và các chất chuyển hóa của hợp chất này.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm để 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 lympho mãn tính, ung thư kết trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u nang bạch huyết, các dạng bạch huyết ác tính có nguồn gốc từ tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, ung thư miệng, ung thư buồng trứng, ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lympho mãn tính, u tủy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lách, dược phẩm này bao gồm tá dược và và một lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I).

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp 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 lympho mãn tính, ung thư kết trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u nang bạch huyết, các dạng bạch huyết ác tính có nguồn gốc từ tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, ung thư miệng, ung thư buồng trứng, ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lympho mãn tính, u tủy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lách ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân dùng một lượng hữu hiệu trong điều trị hợp chất có công thức (I).

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp 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 lympho mãn tính, ung thư kết trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u nang bạch huyết, các dạng bạch huyết ác tính có nguồn gốc từ tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, ung thư miệng, ung thư buồng trứng, ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu

lympho mãn tính, u tủy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lách ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân dùng một lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I) và một lượng hữu hiệu trong điều trị của một dược chất bổ sung hoặc nhiều hơn một dược chất bổ sung.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, các nhóm được thể hiện bằng các ký hiệu (các chữ viết hoa với các chỉ số trên là con số và/hoặc chữ cái) và có thể được thể hiện một cách cụ thể.

Cần phải hiểu rằng hóa trị hợp lý được duy trì cho tất cả các nhóm và các dạng kết hợp của chúng, nghĩa là các nhóm hóa trị một có nhiều hơn một nguyên tử được vẽ từ trái đến phải và được liên kết qua đầu bên trái của chúng, và các nhóm hóa trị hai cũng được vẽ từ trái đến phải.

Cũng cần phải hiểu rằng các phương án cụ thể về nhóm trong bản mô tả này có thể giống hoặc khác với phương án cụ thể khác mà có cùng ký hiệu.

Thuật ngữ "alkenyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ mạch hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Thuật ngữ "C_x-C_y alkyl" được dùng để chỉ mạch hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon có từ x đến y nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C_2-C_4 alkenyl" được dùng để chỉ nhóm alkenyl có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ điển hình về nhóm 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" được dùng để chỉ nhóm hóa trị hai thu được từ mạch hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Thuật ngữ "C_x-C_y alkylen" được dùng để chỉ nhóm hóa trị hai thu được từ mạch hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và có từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ điển hình về alkenylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -CH=CH- và -CH_2CH=CH-.

Thuật ngữ "alkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ mạch hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C_X-C_y alkyl" được dùng để chỉ mạch hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ "C_2-C_{10} alkyl" được dùng để chỉ mạch hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm 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" được dùng để chỉ nhóm hóa trị hai thu được từ mạch hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, ví dụ, có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C_X-C_y alkylen" được dùng để chỉ nhóm hóa trị hai thu được từ mạch hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ "C_2-C_6 alkylen" được dùng để chỉ mạch hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm 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" như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Thuật ngữ "C_x-C_y alkynyl" được dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ điển hình về nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetylenyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 3-butynyl, 2-pentynyl, và 1-butynyl.

Thuật ngữ "alkynylen" như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ gốc hóa trị hai thu được từ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon.

Thuật ngữ "aryl" như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ phenyl.

Thuật ngữ "nhóm vòng", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ 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" như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon một vòng hoặc có cầu. Xycloalkyl một vòng là hệ vòng cacbon có từ ba đến tám nguyên tử cacbon, không có nguyên tử khác loại và không có liên kết đôi. Ví dụ về hệ vòng một vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl. Hệ vòng một vòng có thể có một hoặc hai cầu alkylen, mỗi cầu này có một, hai hoặc ba nguyên tử cacbon, mỗi cầu này liên kết hai nguyên tử cacbon không liền kề của hệ vòng này. Ví dụ không giới hạn về các hệ vòng xycloalkyl có cầu bao gồm bixyclo[3.1.1]heptan, bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[2.2.2]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 một vòng và có cầu có thể được liên kết với gốc phân tử chính qua nguyên tử thế được bất kỳ nằm trong hệ vòng.

Thuật ngữ "xycloalkenylen" hoặc "xycloalkenyl" hoặc "xycloalken" như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon một vòng hoặc có cầu. Xycloalkenyl một vòng có bốn, năm, sáu, bảy hoặc tám nguyên tử cacbon và không có nguyên tử khác loại. Các hệ vòng bốn cạnh có một liên kết đôi, hệ vòng năm hoặc sáu cạnh có một hoặc hai liên kết đôi, và hệ vòng bảy hoặc tám cạnh có một, hai hoặc ba liên kết đôi. Ví dụ điển hình về các nhóm xycloalkenyl một vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, và xyclooctenyl. Vòng xycloalkenyl một vòng có thể có một hoặc hai cầu alkylen, mỗi cầu này có một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon, mỗi cầu này liên kết hai nguyên tử cacbon không liền kề của hệ vòng. Ví dụ điển hình về các nhóm xycloalkenyl hai vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 4,5,6,7-tetrahydro-3aH-inden, octahydronaphtalenyl, và 1,6-dihydro-pentalen. Xycloalkenyl một vòng và hai vòng có thể được liên kết với gốc phân tử chính qua nguyên tử thế được bất kỳ có trong hệ vòng.

Thuật ngữ "xycloalkyn" hoặc "xycloalkynyl" hoặc "xycloalkynylen" như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon một vòng hoặc có cầu. Xycloalkynyl một vòng có nhiều hơn hoặc bằng tám nguyên tử cacbon, không

có nguyên tử khác loại, và có một hoặc nhiều liên kết ba. Vòng xycloalkynyl một vòng có thể có một hoặc hai cầu alkylen, mỗi cầu này có một, hai, hoặc ba nguyên tử cacbon, mỗi cầu này liên kết hai nguyên tử cacbon không liền kề của hệ vòng. Xycloalkynyl một vòng và có cầu có thể được liên kết với gốc phân tử chính qua nguyên tử thế được bất kỳ có trong hệ vòng.

Thuật ngữ "heteroaren" hoặc "heteroaryl" hoặc "heteroarylen" như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ vòng thơm có năm hoặc sáu cạnh có ít nhất một nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều hơn một nguyên tử nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh được chọn một cách độc lập. Các heteroaren theo sáng chế được liên kết qua các nguyên tử liền kề bất kỳ trong vòng, miễn là vẫn duy trì hóa trị hợp lý. Ví dụ điển hình về nhóm 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, oxazolyl, pyridinyl (ví dụ, pyridin-4-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl), pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyrolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, 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" như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ vòng một vòng hoặc có cầu ba, bốn, năm, sáu, bảy hoặc tám cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S và không có liên kết đôi. Heteroxycloalkan một vòng và có cầu được liên kết với gốc phân tử chính qua nguyên tử cacbon thế được bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ thế được bất kỳ có trong vòng. Nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh trong các dị vòng có thể tùy ý được oxy hóa và nguyên tử nitơ có thể tùy ý được tạo hóa trị bốn. Ví dụ điển hình về các nhóm heteroxycloalkan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, morpholinyl, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, dioxolanyl, tetrahydrofuranyl, thiomorpholinyl, 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" như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ vòng một vòng hoặc có cầu ba, bốn, năm, sáu, bảy hoặc tám cạnh có ít nhất một nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S và một hoặc nhiều liên kết đôi. Heteroxycloalken một vòng và có cầu được liên kết với gốc phân tử chính qua nguyên tử cacbon thế được bất kỳ hoặc nguyên tử nitơ thế được bất kỳ có trong vòng. Nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh trong dị vòng có thể tùy ý được oxy hoá và nguyên tử nitơ có thể tùy ý được tạo hóa trị bốn. Ví dụ điển hình về các nhóm heteroxycloalken bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrooxoxinyl, 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" như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ gốc hóa trị hai được tạo thành bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi phenyl.

Thuật ngữ "spiroalkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ alkylen, cả hai đầu của nó được liên kết với cùng một nguyên tử cacbon và được ví dụ bằng 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 nhóm tương tự.

Thuật ngữ "spiroheteroalkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ spiroalkyl có một hoặc hai nhóm CH_2 được thế bằng nhóm O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 hoặc NH được chọn một cách độc lập và một hoặc hai nhóm CH không được thế hoặc được thế bằng N.

Thuật ngữ "spiroheteroalkenyl" như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ spiroalkenyl có một hoặc hai nhóm CH_2 được thế bằng O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 hoặc NH được chọn một cách độc lập và một hoặc hai nhóm CH không được thế hoặc được thế bằng N và còn được dùng để chỉ spiroalkenyl có một hoặc hai nhóm CH_2 không được thế hoặc được thế bằng O, C(O), CNOH, $CNOCH_3$, S, S(O), SO_2 hoặc NH được chọn một cách độc lập và một hoặc hai nhóm CH được thế bằng N.

Thuật ngữ "spiroxyclo", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ hai nhóm thế trên cùng một nguyên tử cacbon, mà cùng với nguyên tử cacbon mà

chúng liên kết, tạo thành vòng xycloalkan, heteroxycloalkan, xycloalken, hoặc heteroxycloalken.

Thuật ngữ "C_2-C_5-spiroalkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ C_2-spiroalkyl, C_3-spiroalkyl, C_4-spiroalkyl, và C_5-spiroalkyl.

Thuật ngữ "C_2-spiroalkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ et-1,2-ylen, mà cả hai đầu của nó thay thế các nguyên tử hydro của cùng nhóm CH_2.

Thuật ngữ "C_3-spiroalkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ prop-1,3-ylen, cả hai đầu của nó thay thế các nguyên tử hydro của cùng nhóm CH_2.

Thuật ngữ "C_4-spiroalkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ but-1,4-ylen, cả hai đầu của nó thay thế các nguyên tử hydro của cùng nhóm CH_2.

Thuật ngữ "C_5-spiroalkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ pent-1,5-ylen, cả hai đầu của nó thay thế các nguyên tử hydro của cùng nhóm CH_2.

Thuật ngữ "C_6-spiroalkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ hex-1,6-ylen, cả hai đầu của nó thay thế các nguyên tử hydro của cùng nhóm CH_2.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ NH", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ tricloetoxycacbonyl, tribromoetoxycacbonyl, benzyloxycacbonyl, para-nitrobenzylcacbonyl, ortho-bromobenzyloxycacbonyl, cloaxetyl, dicloaxetyl, tricloaxetyl, trifloaxetyl, phenylaxetyl, formyl, axetyl, benzoyl, tert-amyloxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, para-metoxybenzyloxycacbonyl, 3,4-dimetoxybenzyl-oxycacbonyl, 4-(phenylazo)benzyloxycacbonyl, 2-furfuryl-oxycacbonyl, diphenylmetoxycacbonyl, 1,1-dimetylpropoxy-cacbonyl, isopropoxycacbonyl, phtaloyl, sucxinyl, alanyl, leucyl, 1-adamantyloxycacbonyl, 8-quinolyloxycacbonyl, 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-etoxy-cacbonylxyclohexyliden, 2-etoxycacbonylxyclopentyliden, 2-axetylxyclo-hexyliden, 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", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ 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", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ benzyloxycacbonyl, 4-nitrobenzyloxycacbonyl, 4-bromobenzyloxycacbonyl, 4-metoxybenzyloxycacbonyl, 3,4-dimetoxybenzyl-oxycacbonyl, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, 1,1-dimetyl-propoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl, isobutyloxycacbonyl, diphenylmetoxy-cacbonyl, 2,2,2-tricloetoxycacbonyl, 2,2,2-tribromoetoxycacbonyl, 2-(trimetyl-silyl)etoxycacbonyl, 2-(phenylsulfonyl)etoxycacbonyl, 2-(triphenylphosphonio)-etoxycacbonyl, 2-furfuryloxycacbonyl, 1-adamantyloxycacbonyl, vinyloxy-cacbonyl, alyloxycacbonyl, S-benzylthiocacbonyl, 4-etoxy-1-naphtyl-oxycacbonyl, 8-quinolyloxycacbonyl, 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 hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các chất đồng phân hình học. Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc liên kết đôi cacbon-nitơ ở cấu hình E hoặc Z, trong đó thuật ngữ "E" thể hiện các nhóm thế bậc cao ở các phía đối diện nhau qua liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc cacbon-nitơ và thuật ngữ "Z" thể hiện các nhóm thế bậc cao ở cùng phía đối với liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc cacbon-nitơ như được xác định bởi quy tắc ưu tiên Cahn-Ingold-Prelog. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân "E" và "Z". Các nhóm thế xung quanh xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được xác định là thuộc cấu hình cis hoặc trans. Hơn nữa, sáng chế còn bao gồm các chất đồng phân khác và các hỗn hợp của chúng thu được từ sự sắp xếp các nhóm thế xung quanh hệ vòng adamantan. Hai nhóm thế xung quanh vòng đơn trong hệ vòng adamantan được xác định là thuộc cấu hình tương đối Z hoặc E. Ví dụ, xem tài liệu 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 Compounds. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc.

Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa nguyên tử cacbon được thế không đối xứng ở cấu hình R hoặc S, trong đó các thuật ngữ "R" và "S" là như được định nghĩa bởi IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Các hợp chất có nguyên tử cacbon được thế không đối xứng với lượng cấu hình R và S tương đương là raxemic ở các nguyên tử cacbon đó. Các nguyên tử với lượng một cấu hình cao hơn so với lượng cấu hình còn lại được quy cho cấu hình tồn tại với lượng cao hơn, tốt hơn là lượng lớn hơn chiếm khoảng từ 85% đến 90%, tốt hơn nữa là lượng lớn hơn chiếm khoảng từ 95% đến 99%, và tốt hơn nữa là lượng lớn hơn chiếm trên 99%. Do đó, sáng chế bao gồm các hỗn hợp raxemic, các chất đồng phân lập thể tương đối và tuyệt đối, và các hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể tương đối và tuyệt đối.

Các hợp chất theo sáng chế chứa các nhóm NH, C(O)OH, OH hoặc SH có thể có các nhóm tạo thành tiền dược chất được liên kết thêm vào. Các nhóm tạo thành tiền dược chất được loại bỏ bằng các quy trình chuyển hóa và giải phóng các hợp chất có hydroxyl, amino hoặc axit carboxylic tự do in vivo. Các tiền dược chất là hữu dụng để điều chỉnh các tính chất dược động học của các hợp chất như tính tan và/hoặc tính kỵ nước, khả năng hấp thụ trong đường tiêu hóa, độ sinh khả dụng, khả năng thấm qua mô, và tốc độ thanh thải. Ví dụ về hợp chất với nhóm nhóm tạo thành tiền dược chất là [3-clo-5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)-2-iminopyridin-1(2H)-yl]metyl dihydro phosphat (Ví dụ 397), đây là tiền dược chất của 2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 318).

Các hợp chất được đánh dấu hoặc làm giàu đồng vị

Các 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 phát hiện nhiều nhất trong tự nhiên. Các chất đồng vị có thể là các chất đồng vị phóng xạ hoặc không phóng xạ. Các đồng vị của các nguyên tử như hydro, cacbon, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, và iot 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. Các hợp chất mà chứa các đồng vị khác của các nguyên tử này và/hoặc các nguyên tử khác là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Theo phương án khác, các hợp chất được đánh dấu đồng vị chứa các nguyên tố đồng vị đơteri (^{2}H), triti (^{3}H) hoặc ^{14}C. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp chung đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này có thể được điều chế một cách thuận tiện bằng cách thực hiện các quy trình được bộc lộ trong các ví dụ được mô tả sau đây và các sơ đồ thực hiện bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị có sẵn cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị. Trong một số trường hợp, các hợp chất có thể được xử lý với các chất phản ứng được đánh dấu đồng vị để trao đổi nguyên tử bình thường với nguyên tử đồng vị

của nó, ví dụ, hydro có thể được thế bằng đơteri bằng hoạt động của axit đơteric như D_2SO_4/D_2O. Ngoài ra, các quy trình liên quan và các chất trung gian được đề cập đến, ví dụ, trong tài liệu của 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); trong các công bố đơn quốc tế số WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; các patent Mỹ số 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; và công bố đơn Mỹ số 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; và 20090082471, các phương pháp này được kết hợp vào bản mô này bằng cách viện dẫn.

Các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế có thể được sử dụng làm hợp chất chuẩn để xác định hiệu lực ức chế Bcl-2 trong các thử nghiệm liên kết. Các hợp chất chứa nguyên tố đồng vị có thể được sử dụng trong việc nghiên cứu dược học để khảo sát mức chuyển hóa in vivo của các hợp chất bằng cách đánh giá cơ chế hoạt động và con đường chuyển hóa của hợp chất gốc không được đánh dấu đồng vị (Blake et al. J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975)). Các nghiên cứu về chuyển hóa này là quan trọng trong việc tạo ra thuốc an toàn, hiệu quả, vì hợp chất hoạt tính in vivo được dùng cho bệnh nhân hoặc vì các chất chuyển hóa được tạo ra từ hợp chất gốc thể hiện là độc hoặc gây 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, thuốc chứa đồng vị không phóng xạ như thuốc được đơteri hóa được gọi là "thuốc nặng", có thể được sử dụng để điều trị các bệnh và các tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt tính Bcl-2. Việc gia tăng lượng chất đồng vị có mặt trong hợp chất trên mức có trong tự nhiên 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. Việc thay thế lên đến khoảng 15% nguyên tử thông thường bằng đồng vị nặng đã được thực hiện và duy trì trong khoảng từ vài ngày đến hàng tuần ở động vật có vú, bao gồm loài gặm nhấm và chó, với các tác dụng phụ quan sát được giảm đến mức tối thiểu (Czajka D M and Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84: 770; Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci 1960 84: 736; Czakja D M et al., Am. J. Physiol. 1961 201: 357). Việc thay thế lên đến

khoảng từ 15% đến 23% trong chất lỏng của người bằng đơteri được xác định là không gây độc hại (Blagojevic N et al. in "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp.125-134; Diabetes Metab. 23: 251 (1997)).

Việc đánh dấu đồng vị ổn định của thuốc có thể thay đổi các tính chất lý hóa học của nó như pKa và độ tan trong lipit. Các tác dụng này và các thay đổi của nó có thể tác động đến đáp ứng dược động học của phân tử thuốc nếu sự thay thế đồng vị tác động đến vùng tham gia vào quá trình tương tác phối tử-thụ thể. Mặc dù một số tính chất vật lý của phân tử được đánh dấu đồng vị ổn định là khác với các tính chất vật lý của phân tử không được đánh dấu nhưng các tính chất hóa học và sinh học của chúng là giống nhau, với một trường hợp ngoại lệ quan trọng là: vì số khối nguyên tử đồng vị nặng gia tăng nên liên kết bất kỳ chứa nguyên tử đồng vị nặng này và nguyên tử khác sẽ mạnh hơn liên kết tương tự giữa nguyên tử đồng vị nhẹ và nguyên tử đó. Do đó, việc kết hợp một nguyên tử đồng vị ở vị trí biến đổi chuyển hóa hoặc biến đổi enzym sẽ làm chậm các phản ứng này mà có khả năng thay đổi profin dược động học hoặc hiệu lực dược động học so với hợp chất không đánh dấu đồng vị.

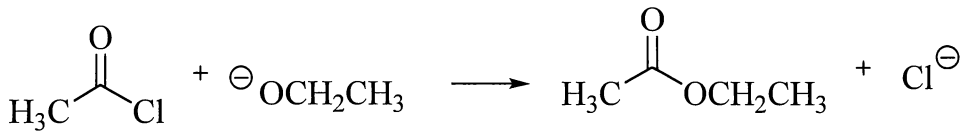
Amit, este và tiền dược chất

Các tiền dược chất là các dẫn xuất của thuốc hoạt tính được tạo ra để cải thiện một số tính chất vật lý hoặc sinh học không mong muốn, xác định. Các tính chất vật lý thường là độ tan (độ tan trong nước hoặc trong lipit quá nhiều hoặc không đủ) hoặc tính ổn định, trong khi các tính chất sinh học khó giải quyết bao gồm sự chuyển hóa quá nhanh hoặc độ sinh khả dụng kém mà bản thân nó có thể liên quan đến tính chất lý hóa.

Các tiền dược chất thường được điều chế bằng cách: a) tạo thành este, hemi este, este cacbonat, este nitrat, amit, axit hydroxamic, carbamat, imin, bazơ Mannich, và enamin của thuốc hoạt tính, b) gắn nhóm chức cho thuốc bằng các nhóm azo, glycosit, peptit, và các nhóm chức khác, c) sử dụng các dạng polyme, muối, phức chất, phosphoramit, axetal, hemiaxetal, và ketal của thuốc. Ví dụ, xem tài liệu của Andrejus Korolkovas, "Essentials of Medicinal Chemistry", John Wiley-Interscience Publications, John Wiley and Sons, New York (1988), trang 97-118, mà toàn bộ nội dung tương ứng tài liệu này được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Este có thể được điều chế từ các cơ chất có công thức (I) chứa nhóm hydroxyl hoặc nhóm carboxy bằng các phương pháp chung đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật biết đến. Phản ứng điển hình của các hợp chất này là phản ứng thế mà thay thế một trong các nguyên tử khác loại bằng nguyên tử khác, ví dụ:

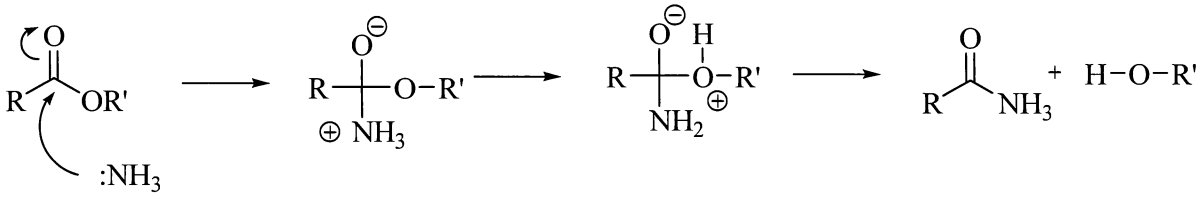
Sơ đồ 1



Axyl clorua Alkoxit Este

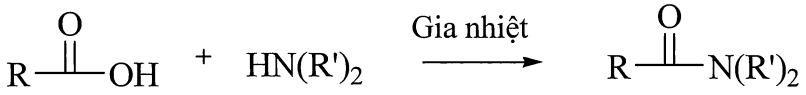
Các amit có thể được điều chế từ các cơ chất có công thức (I) chứa nhóm amino hoặc nhóm carboxy theo cách thức tương tự. Este cũng có thể phản ứng với amin hoặc amoniac để tạo thành amit.

Sơ đồ 2



Cách khác để điều chế amit từ hợp chất có công thức (I) là gia nhiệt axit carboxylic cùng với amin.

Sơ đồ 3

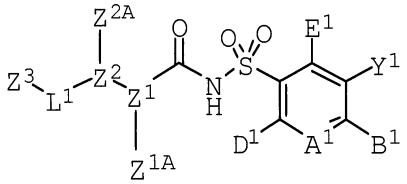


Trpmg các Sơ đồ 2 và 3 trên đây, R và R' độc lập là cơ chất có công thức (I), alkyl hoặc hydro.

Các nhóm thích hợp cho A^1, B^1, D^1, E^1, Y^1, L^1, Z^{1A}, Z^{2A}, Z^1, Z^2, và Z^3 trong hợp chất có công thức (I) được chọn một cách độc lập. Các phương án được mô tả theo sáng chế có thể được kết hợp. Các dạng kết hợp này được xem là nằm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, sáng chế có thể bao gồm các phương án cho nhóm bất kỳ trong số A^1, B^1, D^1, E^1, Y^1, L^1, Z^{1A}, Z^{2A}, Z^1, Z^2, và Z^3 có thể được kết hợp với các phương án

được xác định cho nhóm bất kỳ khác trong số các nhóm A^1, B^1, D^1, E^1, Y^1, L^1, Z^{1A}, Z^{2A}, Z^1, Z^2, và Z^3.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất hoặc các muối dược dụng, tiền dược chất hoặc các muối của các tiền dược chất của chúng, mà hữu dụng để làm các chất ức chế các protein chống gây chết tế bào theo chương trình Bcl-2, các hợp chất này có công thức (I):



(I),

trong đó:

A^1 là N hoặc $C(A^2)$;

A^2 là H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

B^1 là H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

D^1 là H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$,

$NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

E^1 là H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$,_$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, 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}, SO_2R^{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

E^1 và Y^1, cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, là benzen, naphtylen, heteroaren xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; và

A^2, B^1, và D^1 độc lập được chọn từ H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$; hoặc

Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, là benzen, naphtylen, heteroaren xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; và

A^2, D^1, và E^1 độc lập được chọn từ H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$; hoặc

A^2 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, là benzen, naphtylen, heteroaren xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; và

D^1, E^1, và Y^1 độc lập được chọn từ H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$; hoặc

A^2 và D^1, cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, là benzen, naphtalen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; và

B^1, E^1, và Y^1 độc lập được chọn từ H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, 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 xycloalkyl, xycloalkenyl hoặc xycloalkynyl;

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

R^3 là heteroaryl, mà 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 này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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 độc lập được chọn từ R^6, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7, OR^7, SR^7, $S(O)R^7$, SO_2R^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $C(O)N(R^7)_2$, $NHC(O)R^7$, $NR^7C(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, 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 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 nguyên tử N mà chúng liên kết, R^{6C};

R^{6C} là aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, pyrolidin-1-yl hoặc piperidin-1-yl, mỗi nhóm này có một nhóm CH_2 không được thế hoặc được 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, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{8A}; R^{8A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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 độc lập được chọn từ R^{12}, OR^{12}, SR^{12}, $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, $C(O)R^{12}$, $CO(O)R^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, NH_2, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$, $NHC(O)R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NHS(O)_2R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NHC(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{12}$, $NHC(O)N(R^{12})_2$, $NR^{12}C(O)NHR^{12}$, $NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{12}$, $C(O)NHSO_2R^{12}$, $C(O)NR^{12}SO_2R^{12}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{12}, $SO_2N(R^{12})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{12}$, $C(N)N(R^{12})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

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

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

R^{14} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{14A}; R^{14A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{15} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{18A}; R^{18A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

R^{20} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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 độc lập được chọn từ R^{22}, OR^{22}, SR^{22}, $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22}, $C(O)R^{22}$, $CO(O)R^{22}$, $OC(O)R^{22}$, $OC(O)OR^{22}$, NH_2, NHR^{22}, $N(R^{22})_2$, $NHC(O)R^{22}$, $NR^{22}C(O)R^{22}$, $NHS(O)_2R^{22}$, $NR^{22}S(O)_2R^{22}$, $NHC(O)OR^{22}$, $NR^{22}C(O)OR^{22}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{22}$, $NHC(O)N(R^{22})_2$, $NR^{22}C(O)NHR^{22}$, $NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{22}$, $C(O)NHSO_2R^{22}$, $C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{22}, $SO_2N(R^{22})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{22}$, $C(N)N(R^{22})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{22} là R^{23}, R^{24} hoặc R^{25};

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

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

R^{25} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{25A}; R^{25A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

Z^1 là R^{26} hoặc R^{27};

Z^2 là R^{28}, R^{29} hoặc R^{30};

Z^{1A} và Z^{2A} đều không có mặt hoặc cùng nhau tạo thành CH_2, CH_2CH_2 hoặc Z^{12A};

Z^{12A} là C_2-C_6-alkylen có một hoặc hai nhóm CH_2 được thế bằng NH, $N(CH_3)$, S, S(O) hoặc SO_2;

L^1 là R^{37}, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37}, $C(O)R^{37}$, $CO(O)R^{37}$, $OC(O)R^{37}$, $OC(O)OR^{37}$, NHR^{37}, C(O)NH, $C(O)NR^{37}$, $C(O)NHOR^{37}$, $C(O)NHSO_2R^{37}$, SO_2NH, SO_2NHR^{37}, C(N)NH, $C(N)NHR^{37}$;

R^{26} là phenylen, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen hoặc heteroaren hoặc R^{26A}; R^{26A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{27} là heteroarylen, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen hoặc heteroaren hoặc R^{27A}; R^{27A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{28} là phenylen, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{28A}; R^{28A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{29} là heteroarylen, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen hoặc heteroaren hoặc R^{29A}; R^{29A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken ;

R^{30} là xycloalkylen, xycloalkenylen, heteroxycloalkylen hoặc heteroxycloalkenylen, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{30A}; R^{30A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{37} là liên kết hoặc R^{37A};

R^{37A} là alkylen, alkenylen, hoặc alkynylen, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế R^{37B}, OR^{37B}, SR^{37B}, $S(O)R^{37B}$, SO_2R^{37B}, $C(O)R^{37B}$, $CO(O)R^{37B}$, $OC(O)R^{37B}$, $OC(O)OR^{37B}$, NH_2, NHR^{37B}, $N(R^{37B})_2$, $NHC(O)R^{37B}$, $NR^{37B}C(O)R^{37B}$, $NHS(O)_2R^{37B}$, $NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$, $NHC(O)OR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)OR^{37B}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{37B}$, $NHC(O)N(R^{37B})_2$, $NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{37B}$, $C(O)N(R^{37B})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{37B}$, $C(O)NHSO_2R^{37B}$, $C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{37B}, $SO_2N(R^{37B})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{37B}$, $C(N)N(R^{37B})_2$,

CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I được chọn một cách độc lập;

R^{37B} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl;

Z^3 là R^{38}, R^{39} hoặc R^{40};

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

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

R^{40} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{40A}; R^{40A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các nhóm được thể hiện bằng R^{26} và R^{27} được thế (tức là nếu Z^{1A} và Z^{2A} không có mặt) hoặc được thế tiếp (tức là nếu Z^{1A} và Z^{2A} có mặt) bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ R^{41}, OR^{41}, SR^{41}, $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41}, $C(O)R^{41}$, $CO(O)R^{41}$, $OC(O)R^{41}$, $OC(O)OR^{41}$, NH_2, NHR^{41}, $N(R^{41})_2$, $NHC(O)R^{41}$, $NR^{41}C(O)R^{41}$, $NHS(O)_2R^{41}$, $NR^{41}S(O)_2R^{41}$, $NHC(O)OR^{41}$, $NR^{41}C(O)OR^{41}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{41}$, $NHC(O)N(R^{41})_2$, $NR^{41}C(O)NHR^{41}$, $NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{41}$, $C(O)N(R^{41})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{41}$, $C(O)NHSO_2R^{41}$, $C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{41}, $SO_2N(R^{41})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{41}$, $C(N)N(R^{41})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

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

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

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

R^{44} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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 hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ R^{46}, OR^{46}, SR^{46}, $S(O)R^{46}$, SO_2R^{46}, $C(O)R^{46}$, $CO(O)R^{46}$, $OC(O)R^{46}$, $OC(O)OR^{46}$, NH_2, NHR^{46}, $N(R^{46})_2$, $NHC(O)R^{46}$, $NR^{46}C(O)R^{46}$, $NHS(O)_2R^{46}$, $NR^{46}S(O)_2R^{46}$, $NHC(O)OR^{46}$, $NR^{46}C(O)OR^{46}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{46}$, $NHC(O)N(R^{46})_2$, $NR^{46}C(O)NHR^{46}$, $NR^{46}C(O)N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{46}$, $C(O)NHSO_2R^{46}$, $C(O)NR^{46}SO_2R^{46}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{46}, $SO_2N(R^{46})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{46}$, $C(N)N(R^{46})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{46} là alkyl, alkenyl, alkynyl, R^{47}, R^{48} hoặc R^{49};

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

R^{48} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{48A}; R^{48A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{49} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{49A}; R^{49A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các nhóm được thể hiện bằng R^{42}, R^{42A}, R^{43}, R^{43A}, R^{44}, R^{44A}, R^{47}, R^{47A}, R^{48}, R^{48A}, R^{49}, và R^{49A} độc lập được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn nhóm 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}, $N(R^{50})_2$, $NHC(O)R^{50}$, $NR^{50}C(O)R^{50}$, $NHS(O)_2R^{50}$, $NR^{50}S(O)_2R^{50}$, $NHC(O)OR^{50}$, $NR^{50}C(O)OR^{50}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{50}$,

$NHC(O)N(R^{50})_2$, $NR^{50}C(O)NHR^{50}$, $NR^{50}C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, 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}, $SO_2N(R^{50})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, 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, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{51A}; R^{51A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{52} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{52A}; R^{52A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{53} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{53A}; R^{53A} 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 độc lập được chọn từ R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55}, $C(O)R^{55}$, $CO(O)R^{55}$, $OC(O)R^{55}$, $OC(O)OR^{55}$, NH_2, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $NHC(O)R^{55}$, $NR^{55}C(O)R^{55}$, $NHS(O)_2R^{55}$, $NR^{55}S(O)_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, $NR^{55}C(O)OR^{55}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, $NHC(O)N(R^{55})_2$, $NR^{55}C(O)NHR^{55}$, $NR^{55}C(O)N(R^{55})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $C(O)N(R^{55})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{55}$, $C(O)NHSO_2R^{55}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{55}$, $C(N)N(R^{55})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{55} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl; và

trong đó mỗi nhóm vòng nêu trên 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 nhóm độc lập được chọn từ R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SR^{57}, $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $OC(O)R^{57}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$,

$NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{57}, $SO_2N(R^{57})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{57A} là spiroxyclyl;

R^{57} là R^{58}, R^{59}, R^{60} hoặc R^{61};

R^{58} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{58A}; R^{58A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{59} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{59A}; R^{59A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{60} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{60A}; R^{60A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{61} 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 R^{62}, OR^{62}, SR^{62}, $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62}, $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2, NHR^{62}, $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{62}, $SO_2N(R^{62})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{62} là R^{63}, R^{64}, R^{65} hoặc R^{66};

R^{63} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{63A}; R^{63A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{64} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{64A}; R^{64A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{65} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{65A}; R^{65A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{66} là alkyl, alkenyl hoặc alkenyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm trong số các nhóm thế được chọn một cách độc lập R^{67}, OR^{67}, SR^{67}, $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67}, $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2, NHR^{67}, $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{67}, $SO_2N(R^{67})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{67} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl;

trong đó các nhóm được thể hiện bằng R^{57A}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, và R^{67} không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ R^{68}, OR^{68}, SR^{68}, $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68}, $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2, NHR^{68}, $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{68}, $SO_2N(R^{68})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{68} là R^{69}, R^{70}, R^{71} hoặc R^{72};

R^{69} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{69A}; R^{69A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{70} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{70A}; R^{70A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{71} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{71A}; R^{71A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{72} là alkyl, alkenyl hoặc alkenyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ R^{73}, OR^{73}, SR^{73}, $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73}, $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2, NHR^{73}, $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{73}, $SO_2N(R^{73})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{73} là alkyl, alkenyl, alkenyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl; và

các nhóm được thể hiện bằng R^{69}, R^{70}, và R^{71} không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ NH_2, $C(O)NH_2$, C(O)NHOH, SO_2NH_2, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó:

A^1 là N hoặc $C(A^2)$;

A^2 là H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$

$NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

B^1 là H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

D^1 là H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$;

E^1 là H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, 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}, SO_2R^{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

E^1 và Y^1, cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, là benzen, naphtylen, heteroaren xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; và

A^2, B^1, và D^1 độc lập được chọn từ H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$; hoặc

Y^1 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, là benzen, naphtylen, heteroaren xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; và

A^2, D^1, và E^1 độc lập được chọn từ H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$; hoặc

A^2 và B^1, cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, là benzen, naphtylen, heteroaren xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; và

D^1, E^1, và Y^1 độc lập được chọn từ H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, C(O)NHNOH, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, CF_3, C(O)OH, $C(O)NH_2$ hoặc $C(O)OR^{1A}$; hoặc

A^2 và D^1, cùng với các nguyên tử mà chúng liên kết, là benzen, naphtalen, heteroaren, xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken; và

B^1, E^1, và Y^1 độc lập được chọn từ H, 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, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$ $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, $CH(NOCH_3)$, 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 xycloalkyl, xycloalkenyl hoặc xycloalkynyl;

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

R^3 là heteroaryl, mà 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 này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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 độc lập được chọn từ R^6, $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7, OR^7, SR^7, $S(O)R^7$, SO_2R^7, NHR^7, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $C(O)N(R^7)_2$, $NHC(O)R^7$, $NR^7C(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, 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 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 nguyên tử N mà chúng liên kết, R^{6C};

R^{6C} là aziridin-1-yl, azetidin-1-yl, pyrolidin-1-yl hoặc piperidin-1-yl, mỗi nhóm này có một nhóm CH_2 không được thế hoặc được 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, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{8A}; R^{8A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

R^{10} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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 độc lập được chọn từ R^{12}, OR^{12}, SR^{12}, $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, $C(O)R^{12}$, $CO(O)R^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, NH_2, NHR^{12}, $N(R^{12})_2$, $NHC(O)R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NHS(O)_2R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NHC(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{12}$, $NHC(O)N(R^{12})_2$, $NR^{12}C(O)NHR^{12}$, $NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{12}$, $C(O)NHSO_2R^{12}$, $C(O)NR^{12}SO_2R^{12}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{12}, $SO_2N(R^{12})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{12}$, $C(N)N(R^{12})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

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

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

R^{14} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{14A}; R^{14A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{15} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{18A}; R^{18A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

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

R^{20} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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 độc lập được chọn từ R^{22}, OR^{22}, SR^{22}, $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22}, $C(O)R^{22}$, $CO(O)R^{22}$, $OC(O)R^{22}$, $OC(O)OR^{22}$, NH_2, NHR^{22}, $N(R^{22})_2$, $NHC(O)R^{22}$, $NR^{22}C(O)R^{22}$, $NHS(O)_2R^{22}$, $NR^{22}S(O)_2R^{22}$, $NHC(O)OR^{22}$, $NR^{22}C(O)OR^{22}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{22}$, $NHC(O)N(R^{22})_2$, $NR^{22}C(O)NHR^{22}$, $NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{22}$, $C(O)NHSO_2R^{22}$, $C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{22}, $SO_2N(R^{22})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{22}$, $C(N)N(R^{22})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{22} là R^{23}, R^{24} hoặc R^{25};

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

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

R^{25} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{25A}; R^{25A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

Z^1 là R^{26} hoặc R^{27};

Z^2 là R^{28}, R^{29} hoặc R^{30};

Z^{1A} và Z^{2A} đều không có mặt hoặc cùng nhau tạo thành CH_2, CH_2CH_2 hoặc Z^{12A};

Z^{12A} là C_2-C_6-alkylen có một hoặc hai nhóm CH_2 được thế bằng NH, $N(CH_3)$, S, S(O) hoặc SO_2;

L^1 là R^{37}, OR^{37}, SR^{37}, $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37}, $C(O)R^{37}$, $CO(O)R^{37}$, $OC(O)R^{37}$, $OC(O)OR^{37}$, NHR^{37}, C(O)NH, $C(O)NR^{37}$, $C(O)NHOR^{37}$, $C(O)NHSO_2R^{37}$, SO_2NH, SO_2NHR^{37}, C(N)NH, $C(N)NHR^{37}$;

R^{26} là phenylen, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen hoặc heteroaren hoặc R^{26A}; R^{26A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{27} là heteroarylen, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen hoặc heteroaren hoặc R^{27A}; R^{27A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{28} là phenylen, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{28A}; R^{28A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{29} là heteroarylen, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen hoặc heteroaren hoặc R^{29A}; R^{29A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken ;

R^{30} là xycloalkylen, xycloalkenylen, heteroxycloalkylen hoặc heteroxycloalkenylen, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với

benzen, heteroaren hoặc R^{30A}; R^{30A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{37} là liên kết hoặc R^{37A};

R^{37A} là alkylen, alkenylen, hoặc alkynylen, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm trong số các nhóm thế được chọn một cách độc lập R^{37B}, OR^{37B}, SR^{37B}, $S(O)R^{37B}$, SO_2R^{37B}, $C(O)R^{37B}$, $CO(O)R^{37B}$, $OC(O)R^{37B}$, $OC(O)OR^{37B}$, NH_2, NHR^{37B}, $N(R^{37B})_2$, $NHC(O)R^{37B}$, $NR^{37B}C(O)R^{37B}$, $NHS(O)_2R^{37B}$, $NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$, $NHC(O)OR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)OR^{37B}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{37B}$, $NHC(O)N(R^{37B})_2$, $NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{37B}$, $C(O)N(R^{37B})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{37B}$, $C(O)NHSO_2R^{37B}$, $C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{37B}, $SO_2N(R^{37B})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{37B}$, $C(N)N(R^{37B})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{37B} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl;

Z^3 là R^{38}, R^{39} hoặc R^{40};

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

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

R^{40} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{40A}; R^{40A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các nhóm được thể hiện bằng R^{26} và R^{27} được thế bằng OR^{41};

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

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

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

R^{44} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, 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 hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ R^{46}, OR^{46}, SR^{46}, $S(O)R^{46}$, SO_2R^{46}, $C(O)R^{46}$, $CO(O)R^{46}$, $OC(O)R^{46}$, $OC(O)OR^{46}$, NH_2, NHR^{46}, $N(R^{46})_2$, $NHC(O)R^{46}$, $NR^{46}C(O)R^{46}$, $NHS(O)_2R^{46}$, $NR^{46}S(O)_2R^{46}$, $NHC(O)OR^{46}$, $NR^{46}C(O)OR^{46}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{46}$, $NHC(O)N(R^{46})_2$, $NR^{46}C(O)NHR^{46}$, $NR^{46}C(O)N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{46}$, $C(O)NHSO_2R^{46}$, $C(O)NR^{46}SO_2R^{46}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{46}, $SO_2N(R^{46})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{46}$, $C(N)N(R^{46})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{46} là alkyl, alkenyl, alkynyl, R^{47}, R^{48} hoặc R^{49};

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

R^{48} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{48A}; R^{48A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{49} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{49A}; R^{49A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

trong đó các nhóm được thể hiện bằng R^{42}, R^{42A}, R^{43}, R^{43A}, R^{44}, R^{44A}, R^{47}, R^{47A}, R^{48}, R^{48A}, R^{49}, và R^{49A} độc lập được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn nhóm 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}, $N(R^{50})_2$, $NHC(O)R^{50}$, $NR^{50}C(O)R^{50}$, $NHS(O)_2R^{50}$, $NR^{50}S(O)_2R^{50}$, $NHC(O)OR^{50}$, $NR^{50}C(O)OR^{50}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{50}$,

$NHC(O)N(R^{50})_2$, $NR^{50}C(O)NHR^{50}$, $NR^{50}C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, 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}, $SO_2N(R^{50})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, 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, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{51A}; R^{51A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{52} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{52A}; R^{52A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{53} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{53A}; R^{53A} 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 độc lập được chọn từ R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55}, $C(O)R^{55}$, $CO(O)R^{55}$, $OC(O)R^{55}$, $OC(O)OR^{55}$, NH_2, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $NHC(O)R^{55}$, $NR^{55}C(O)R^{55}$, $NHS(O)_2R^{55}$, $NR^{55}S(O)_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, $NR^{55}C(O)OR^{55}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, $NHC(O)N(R^{55})_2$, $NR^{55}C(O)NHR^{55}$, $NR^{55}C(O)N(R^{55})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $C(O)N(R^{55})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{55}$, $C(O)NHSO_2R^{55}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{55}$, $C(N)N(R^{55})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{55} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl; và

trong đó mỗi nhóm vòng nêu trên 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 nhóm độc lập được chọn từ R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SR^{57}, $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $OC(O)R^{57}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$,

$NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{57}, $SO_2N(R^{57})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{57} là R^{58}, R^{59}, R^{60} hoặc R^{61};

R^{57A} là spiroxyclyl;

R^{58} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{58A}; R^{58A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{59} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{59A}; R^{59A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{60} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{60A}; R^{60A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{61} 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 R^{62}, OR^{62}, SR^{62}, $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62}, $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2, NHR^{62}, $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{62}, $SO_2N(R^{62})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{62} là R^{63}, R^{64}, R^{65} hoặc R^{66};

R^{63} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{63A}; R^{63A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{64} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{64A}; R^{64A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{65} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{65A}; R^{65A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{66} là alkyl, alkenyl hoặc alkenyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm trong số các nhóm thế được chọn một cách độc lập R^{67}, OR^{67}, SR^{67}, $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67}, $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2, NHR^{67}, $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{67}, $SO_2N(R^{67})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{67} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl;

trong đó các nhóm được thể hiện bằng R^{57A}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, và R^{67} không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ R^{68}, OR^{68}, SR^{68}, $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68}, $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2, NHR^{68}, $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{68}, $SO_2N(R^{68})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{68} là R^{69}, R^{70}, R^{71} hoặc R^{72};

R^{69} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{69A}; R^{69A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{70} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{70A}; R^{70A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{71} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{71A}; R^{71A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{72} là alkyl, alkenyl hoặc alkenyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ R^{73}, OR^{73}, SR^{73}, $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73}, $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2, NHR^{73}, $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{73}, $SO_2N(R^{73})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

R^{73} là alkyl, alkenyl, alkenyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl; và

các nhóm được thể hiện bằng R^{69}, R^{70}, và R^{71} không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ NH_2, $C(O)NH_2$, C(O)NHOH, SO_2NH_2, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br hoặc I.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), A^1 là N. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), A^1 là $C(A^2)$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), B^1 là OR^1, hoặc NHR^1. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là NHR^1. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là OR^1.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), D^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là H.

Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; và D^1 là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), E^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; D^1 là H; và E^1 là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, CF_3, R^{17}, hoặc SO_2R^{17}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là NO_2. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là Cl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là R^{17}; trong đó R^{17} là alkynyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), 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 hoặc SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl hoặc alkynyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), 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 của hợp chất có công thức (I), 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 SO_2R^{17}, trong đó R^{17} là alkyl được thế bằng ba F. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là Cl..

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4 hoặc R^5. Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4. Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^5. Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl. Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl. Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó R^4 không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng R^{57}, NHR^{57}, hoặc $N(R^{57})_2$. Theo phương án

khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng R^{57}; và R^{57} là R^{60}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; và R^{60} là heteroxycloalkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là morpholinyl hoặc piperazinyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng $N(R^{57})_2$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng $N(R^{57})_2$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng $N(R^{57})_2$, R^{57} là R^{61}, và R^{61} là alkyl không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng $N(R^{57})_2$, R^{57} là R^{60}, và R^{60} là xycloalkyl không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng NHR^{57}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng NHR^{57}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng NHR^{57}, R^{57} là R^{60}, và R^{60} là heteroxycloalkyl không được thế.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó R^4 không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng R^{57}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm nhóm

trong số các nhóm R^{57}; SO_2R^{57}, hoặc OH, và R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}; R^{60} là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl; và R^{61} là alkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là heteroxycloalkyl, trong đó heteroxycloalkyl là tetrahydropyranyl hoặc oxetanyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là xycloalkyl, trong đó xycloalkyl là xyclopropyl hoặc xyclopentyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl, và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm R^{57}; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là C_1-alkyl, C_2-alkyl, hoặc C_3-alkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl, và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm R^{57}; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là C_1-alkyl, C_2-alkyl, hoặc C_3-alkyl; trong đó C_1-alkyl, C_2-alkyl, hoặc C_3-alkyl là không được thế hoặc được thế.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl mà không được thế hoặc được thế. Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng R^7, OR^7, $N(R^7)_2$, hoặc OH.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), R^7 là R^{10} hoặc R^{11} mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^7 là R^{10} không được thế hoặc được thế như

được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^7 là R^{11} không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), R^{10} là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^{10} là heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^{10} là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, dioxanyl, piperidinyl, piperizinyl, hoặc pyrolidinyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^{10} là tetrahydropyranyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^{10} là morpholinyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^{10} là xycloalkyl không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^{10} là xyclohexyl không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), R^{11} là alkyl không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^{11} là metyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^{11} là alkyl, mà được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), R^{11} là alkyl, mà được thế bằng OR^{12}, R^{12} là R^{16}, và R^{16} là alkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó:

A^1 là N hoặc $C(A^2)$;

A^2 là H;

B^1 là OR^1, NHR^1;

D^1 là H;

E^1 là H; và

Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, CF_3, R^{17}, hoặc SO_2R^{17};

R^1 là R^4 hoặc R^5;

R^4 là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl;

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

R^7 là R^{10} hoặc R^{11};

R^{10} là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

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

R^{17} là R^{21};

R^{21} là alkyl, hoặc alkynyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br hoặc I;

Z^1 là R^{26};

Z^2 là R^{30};

Z^{1A} và Z^{2A} đều không có mặt;

L^1 là R^{37};

R^{26} là phenylen;

R^{30} là heteroxycloalkylen;

R^{37} là R^{37A};

R^{37A} là alkylen, alkenylen, hoặc alkynylen, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ F, Cl, Br và I;

Z^3 là R^{38}, hoặc R^{40};

R^{38} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với R^{38A}; R^{38A} là heteroxycloalkan;

R^{40} là xycloalkenyl, hoặc heteroxycloalkenyl;

trong đó các nhóm được thể hiện bằng R^{26} và R^{27} được thế (tức là nếu Z^{1A} và Z^{2A} không có mặt) hoặc được thế tiếp (tức là nếu Z^{1A} và Z^{2A} có mặt) bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ R^{41}, OR^{41}, hoặc NHR^{41};

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

R^{42} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với heteroaren hoặc R^{42A}; R^{42A} là heteroxycloalkan;

R^{43} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với heteroaren;

R^{45} là alkyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ R^{46}, F, Cl, Br hoặc I;

R^{46} là R^{47}, hoặc R^{48};

R^{47} là phenyl;

R^{48} là heteroaryl;

trong đó các nhóm được thể hiện bằng R^{42}, R^{42A}, R^{43}, R^{43A}, R^{44}, R^{44A}, R^{47}, R^{47A}, R^{48}, R^{48A}, R^{49}, và R^{49A} độc lập được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ R^{50}, OR^{50}, $CO(O)R^{50}$, NH_2, NHR^{50}, $N(R^{50})_2$, $NHC(O)R^{50}$, $NHS(O)_2R^{50}$, $NHC(O)OR^{50}$, , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, F, Cl, Br hoặc I;

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

R^{51} là phenyl;

R^{52} là heteroaryl;

R^{53} là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

R^{54} là alkyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ R^{55}, OR^{55}, $C(O)R^{55}$, NH_2, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $NR^{55}C(O)OR^{55}$, $C(O)N(R^{55})_2$, OH, F, Cl, Br hoặc I;

R^{55} là alkyl, phenyl, hoặc heteroxycloalkyl; và

trong đó mỗi nhóm vòng nêu trên 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 nhóm độc lập được chọn từ R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SO_2R^{57}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, OH, (O), CN, F, Cl, Br hoặc I;

R^{57A} là spiroxyclyl;

R^{57} là R^{58}, R^{60} hoặc R^{61};

R^{58} là phenyl;

R^{60} là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl;

R^{61} là alkyl, hoặc alkenyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ R^{62}, OR^{62}, $N(R^{62})_2$, $C(O)N(R^{62})_2$, OH, F, Cl, Br hoặc I;

R^{62} là R^{63}, R^{64}, R^{65} hoặc R^{66};

R^{63} là phenyl;

R^{64} là heteroaryl;

R^{65} là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl;

R^{66} là alkyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ OR^{67}, F, Cl, Br hoặc I;

R^{67} là alkyl;

trong đó các nhóm được thể hiện bằng R^{57A}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, và R^{67} không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn nhóm độc lập được chọn từ R^{68}, F, Cl, Br hoặc I;

R^{68} là R^{71} hoặc R^{72};

R^{71} là heteroxycloalkyl; và

R^{72} là alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ F, Cl, Br hoặc I.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), mà là các hợp chất sau đây:

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-((dimetylamino)metyl)phenoxy)-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-(3-(metylamino)phenoxy)-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-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oxy)-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-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oxy)-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-(2-clophenoxy)-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-(3-clophenoxy)-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-(4-clophenoxy)-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-(3-nitrophenoxy)-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-(3-(hydroxymetyl)phenoxy)-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-(2-clophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

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

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-clophenoxy)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)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-((1-metyl-1H-indol-4-yl)oxy)benzamit;

2-(3-(axetylamino)phenoxy)-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-(4-aminophenoxy)-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-(3-aminophenoxy)-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)-2-(3-metoxyphenoxy)-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-(3-(dimetylamino)phenoxy)-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-(3-xyanophenoxy)-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-metyl-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy)-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-metyl-1,3-benzothiazol-5-yl)oxy)-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-((2-metyl-1,3-benzothiazol-5-yl)oxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(3-(dimetylamino)-3-oxopropyl)phenoxy)-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-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)phenoxy)-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-(3-(dimetylamino)propyl)phenoxy)-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-(2-(dimetylamino)etyl)phenoxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(5-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)-N,N-dimetylbenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-((dimetylamino)metyl)phenoxy)-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-(3-morpholin-4-ylphenoxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(2,4-dimetyl-1,3-thiazol-5-yl)phenoxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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;

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

2-(3-clophenoxy)-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;

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

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

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

2-(4-amino-3-clophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(2-bromophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-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-((3-metyl-1H-indazol-4-yl)oxy)-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-(2,3-diflophenoxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(3-bromophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-etylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)-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-((7-flo-1H-indol-5-yl)oxy)-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-(2,3-diflophenoxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(4-amino-3-clophenoxy)-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)benzamit;

2-(3-clophenoxy)-4-(4-((4'-clo-4-(2-pyrolidin-1-yletyl)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-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-(2,3-diclophenoxy)-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-((3-metyl-1H-indazol-4-yl)oxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-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-(3-(triflometyl)phenoxy)benzamit;

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

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

2-(2-clo-4-flophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-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-((3-metyl-1H-indol-4-yl)oxy)-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-(2-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((3-metyl-1H-indol-4-yl)oxy)-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-(2,5-diclophenoxy)-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-((1-metyl-1H-indol-4-yl)oxy)-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-(3-morpholin-4-ylphenoxy)-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-((3-(3-morpholin-4-yl-3-oxopropyl)-1H-indol-5-yl)oxy)benzamit;

2-(3-(benzyloxy)phenoxy)-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)-2-(4-xyanophenoxy)-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-((3-(3-morpholin-4-yl-3-oxopropyl)-1H-indol-5-yl)oxy)-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-((3-(3-morpholin-4-ylpropyl)-1H-indol-5-yl)oxy)-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-(4-((dimetylamino)metyl)phenoxy)-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-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenoxy)-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-(3-nitrophenoxy)-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

tert-butyl 4-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)benzyl(etyl)carbamat;

tert-butyl 3-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)benzyl(etyl)carbamat;

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

2-(4-(axetylamino)phenoxy)-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;

tert-butyl 4-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)phenylcarbamat;

2-(1,1'-biphenyl-2-yloxy)-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;

tert-butyl 3-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)phenylcarbamat;

2-(1,1'-biphenyl-3-yloxy)-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)-2-(4-(2-(dimetylamino)etyl)phenoxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(4-(benzyloxy)phenoxy)-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)-2-(3-morpholin-4-ylphenoxy)-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-metyl-1,3-benzothiazol-5-yl)oxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

tert-butyl 4-(3-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)phenyl)piperazin-1-carboxylat;

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

2-(3-(benzyloxy)phenoxy)-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)-2-(4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenoxy)-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-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)oxy)benzamit;

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

tert-butyl 4-(4-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)phenyl)piperazin-1-carboxylat;

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

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy)phenoxy)-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-((1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(metylcarbamoyl)phenoxy)-N-(4-(3-morpholinopropylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(4-(3-(dimetylamino)propylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-2-(3-(metylcarbamoyl)phenoxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy)phenoxy)-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-((3-(3-(dimetylamino)propyl)-1H-indol-5-yl)oxy)-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-(3-(hydroxymetyl)phenoxy)benzamit;

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

N-(4-((4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-2-(3-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit;

4-(4-(1-(4'-clobiphenyl-2-yl)etyl)piperazin-1-yl)-2-(2-clophenoxy)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit;

N-{[4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(3,5-diclophenoxy)phenyl]sulfonyl}-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrobenzamit;

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

2-(2-clophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-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)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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)benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-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;

2-(2-clo-4-flophenoxy)-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)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-(2,3-diflophenoxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2-flophenoxy)-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-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(2-flophenoxy)benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-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-(3-clophenoxy)-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)benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-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)benzamit;

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-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)-N-({4-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(3-flophenoxy)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-(2,3-diflophenoxy)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-(2-flophenoxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(thien-3-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-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(2-flophenoxy)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-(3-flophenoxy)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-(4-flophenoxy)benzamit;

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

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

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-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-(2,3-diflophenoxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

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

2-(3-clo-2-flophenoxy)-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-(3-clo-2-flophenoxy)-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)benzamit;

2-(3-clo-2-flophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(3-clo-2-flophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(2-clo-6-flophenoxy)-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-(2-clo-6-flophenoxy)-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;

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

2-(3-clophenoxy)-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;

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

2-(3-bromophenoxy)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-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-(3-iodophenoxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit;

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

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

2-(2-clo-3,5-diflophenoxy)-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;

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

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

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

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

2-(2-clo-3-hydroxyphenoxy)-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-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[1-(3-phenylpropyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

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

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

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

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

2-(2-clo-3-flophenoxy)-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-(2-clo-3-flophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-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]benzamit;

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

2-(2-clophenoxy)-4-(4-{[6-(4-clophenyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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-(3-clophenoxy)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-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-(2,3-diflophenoxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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]benzamit;

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-(dimetylamino)-2-oxoetyl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2-morpholin-4-yletyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

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

2-(2-clophenoxy)-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]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-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-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[3-(1H-pyrol-2-yl)phenoxy]benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

tert-butyl 4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)-1H-indol-1-carboxylat;

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit;

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit;

Trans-2-(3-clophenoxy)-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;

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

2-(2-clo-4-hydroxyphenoxy)-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-(2-clo-4-hydroxyphenoxy)-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-4-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-4-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

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

2-({1,3-bis[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-indol-4-yl}oxy)-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]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-({3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-indol-4-yl}oxy)benzamit;

2-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrophenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)-N,N-dimetylbenzamit;

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-{[2-(triflometyl)-1H-indol-4-yl]oxy}benzamit;

2-(2-clo-4-hydroxyphenoxy)-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;

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-{[6-(triflometyl)-1H-indol-5-yl]oxy}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-{[6-(triflometyl)-1H-indol-5-yl]oxy}benzamit;

2-[(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)metoxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

tert-butyl 4-[(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)metyl]-1,3-thiazol-2-ylcarbamat;

2-[(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)metoxy]-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-[3-(axetylamino)phenoxy]-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-[3-(axetylamino)phenoxy]-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-[(2-clophenyl)amino]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-metoxy-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-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-[(2-clophenyl)amino]-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;

tert-butyl 5-[5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]amino}cacbonyl)phenoxy]-1H-indol-1-carboxylat;

2-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

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

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(4-{[1-(xyclopropylmetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(2-hydroxy-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

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

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(3-clophenoxy)-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-(4-amino-3-clophenoxy)-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-[(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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(4-{[(3S,4R)-3-hydroxy-1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-{[4-(morpholin-4-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

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

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

2-(6-aminopyridin-3-yl)-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;

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-4-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

tert-butyl 5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat;

2-[(6-aminopyridin-3-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit;

2-[(3-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(3-clo-1H-indol-4-yl)oxy]-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;

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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit;

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

tert-butyl 5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

tert-butyl 4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

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

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

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

tert-butyl 5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-3-ylcarbamat;

2-[(5-aminopyridin-3-yl)oxy]-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;

tert-butyl 4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

2-[(3-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(2-aminopyridin-4-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-{[6-(benzyloxy)pyridin-3-yl]oxy}-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;

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-[(3-clo-1H-indol-4-yl)oxy]-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;

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)-2-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit;

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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}benzamit;

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-{[3-(2-aminoetyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-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-{[3-(2-aminoetyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-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;

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-[(6-amino-5-flopyridin-3-yl)oxy]-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;

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-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)-2-[(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

N-{[5-bromo-6-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-(3-amino-5-clophenoxy)-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;

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

N-({5-bromo-6-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit;

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-4-(4-{[5-(4-clophenyl)-2,3,6,7-tetrahydrooxepin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-4-(4-{[5-(4-clophenyl)-2,3,6,7-tetrahydrooxepin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-morpholin-4-ylbut-2-ynyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

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

Trans-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)-2-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit;

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

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-etynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)oxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-etylmorpholin-3-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-3-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)oxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

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

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclohexyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[4-(4-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({3-[3-(dimetylamino)propyl]-1H-indol-4-yl}oxy)-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-({3-[3-(dimetylamino)propyl]-1H-indol-4-yl}oxy)-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-xyclopropyl-4-flopiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

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

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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}benzamit;

Trans-2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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-amino-5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)nicotinamit;

2-[(6-amino-5-xyanopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-{[6-(axetylamino)pyridin-3-yl]oxy}-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({6-[(metylsulfonyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)-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-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

2-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-metylpyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1-oxetan-3-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-isopropylpyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-xyclopropylpyridin-3-yl)oxy]-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;

Trans-2-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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;

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

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-xyclopropylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-flo-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

tert-butyl 6-bromo-4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

tert-butyl 4-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)pyridin-2,6-diyldicarbamat;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[6-(xyclopropylamino)pyridin-3-yl]oxy}-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-({6-[(2,2-difloetyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)-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-({6-[(2,2-difloetyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-{[5-clo-6-(metylamino)pyridin-3-yl]oxy}-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({4-[2-flo-1-(flometyl)etyl]morpholin-2-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(2-amino-6-bromopyridin-4-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(2,6-diaminopyridin-4-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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]piperidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

tert-butyl 5-bromo-4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy]-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-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-({6-[(2,2,2-trifloetyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-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-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-[4-({9-(4-clophenyl)-3-[2-flo-1-(flometyl)etyl]-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl}metyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-isopropyl-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-N-[(5-clo-6-{[1-(N,N-dimetylglyxyl)-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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}benzamit;

2-[(2-amino-5-bromopyridin-4-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

Trans-2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-N-[(5-clo-6-{[1-(2,2-difloetyl)-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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}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-[2-(1H-pyrazol-4-yl)phenoxy]benzamit;

2-[2-(2-aminopyridin-3-yl)phenoxy]-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;

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-[2-(1H-pyrazol-5-yl)phenoxy]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-({5-clo-6-[(4,4-difloxyclohexyl)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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

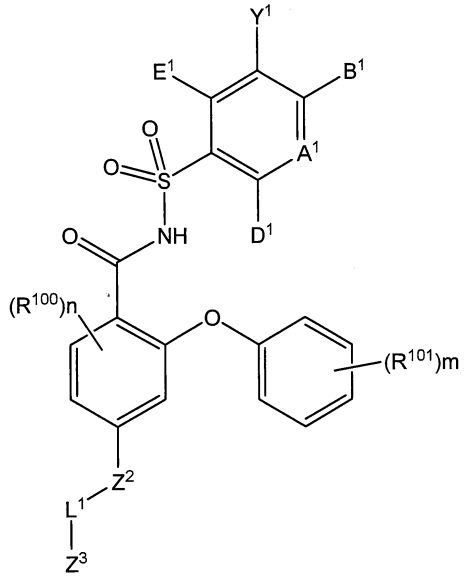
4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các muối của các tiền dược chất và các chất chuyển hóa của chúng.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất 2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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; và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các muối của các tiền dược chất và các chất chuyển hóa của nó.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất [3-clo-5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)-2-iminopyridin-1(2H)-yl]metyl dihydro phosphat; và các muối dược dụng, và các chất chuyển hóa của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II):



(II)

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các muối của các tiền dược chất và các chất chuyển hóa của chúng,

trong đó A^1, B^1, D^1, E^1, Y^1, Z^2, L^1, và Z^3 là như được mô tả trong bản mô tả này cho hợp chất có công thức (I), n bằng 0, 1, 2, hoặc 3; phần mô tả số nhóm thế bổ sung trên R^{26}, và R^{100} là như được mô tả cho các nhóm thế trên R^{26}, m bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5; phần mô tả số nhóm thế trên R^{42}, và R^{101} là như được mô tả cho các nhóm thế trên R^{42}.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), A^1 là N. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), A^1 là $C(A^2)$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), B^1 là OR^1, hoặc NHR^1. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là NHR^1. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là OR^1.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), D^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; và D^1 là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), E^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; D^1 là H; và E^1 là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, CF_3, R^{17}, hoặc SO_2R^{17}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), Y^1 là NO_2. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), Y^1 là Cl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), Y^1 là R^{17}; trong đó R^{17} là alkynyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), 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 hoặc SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl hoặc alkynyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), 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

của hợp chất có công thức (II), 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 SO_2R^{17}, trong đó R^{17} là alkyl được thế bằng ba F. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là Cl..

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4 hoặc R^5. Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4. Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^5. Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl. Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl. Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó R^4 không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng R^{57}, NHR^{57}, hoặc $N(R^{57})_2$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng R^{57}; và R^{57} là R^{60}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; và R^{60} là heteroxycloalkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là morpholinyl hoặc piperazinyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng $N(R^{57})_2$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng $N(R^{57})_2$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng $N(R^{57})_2$, R^{57} là R^{61}, và R^{61} là alkyl mà không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng $N(R^{57})_2$, R^{57} là R^{60}, và R^{60} là xycloalkyl mà không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có

công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng NHR^{57}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng NHR^{57}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng NHR^{57}, R^{57} là R^{60}, và R^{60} là heteroxycloalkyl mà không được thế.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó R^4 không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng R^{57}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm nhóm R^{57}; SO_2R^{57}, hoặc OH, và R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}; R^{60} là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl; và R^{61} là alkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là heteroxycloalkyl, trong đó heteroxycloalkyl là tetrahydropyranyl hoặc oxetanyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là xycloalkyl, trong đó xycloalkyl là xyclopropyl hoặc xyclopentyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl, và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm R^{57}; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl;

và alkyl là C_1-alkyl, C_2-alkyl, hoặc C_3-alkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl, và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm R^{57}; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là C_1-alkyl, C_2-alkyl, hoặc C_3-alkyl; trong đó C_1-alkyl, C_2-alkyl, hoặc C_3-alkyl là không được thế hoặc được thế.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl mà không được thế hoặc được thế. Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng R^7, OR^7, $N(R^7)_2$, hoặc OH.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), R^7 là R^{10} hoặc R^{11} mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^7 là R^{10} mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^7 là R^{11} mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), R^{10} là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^{10} là heteroxycloalkyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^{10} là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, dioxanyl, piperidinyl, piperizinyl, hoặc pyrolidinyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^{10} là tetrahydropyranyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^{10} là morpholinyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^{10} là xycloalkyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^{10} là xyclohexyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), R^{11} là alkyl mà không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^{11} là metyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^{11} là alkyl, mà được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (II), R^{11} là alkyl, mà được thế bằng OR^{12}, R^{12} là R^{16}, và R^{16} là alkyl.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), mà là các hợp chất sau đây:

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-((dimetylamino)metyl)phenoxy)-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-(3-(metylamino)phenoxy)-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-clophenoxy)-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-(3-clophenoxy)-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-(4-clophenoxy)-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-(3-nitrophenoxy)-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-(3-(hydroxymetyl)phenoxy)-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-(2-clophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

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

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

2-(3-(axetylamino)phenoxy)-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-(4-aminophenoxy)-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-(3-aminophenoxy)-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)-2-(3-metoxyphenoxy)-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-(3-(dimetylamino)phenoxy)-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-(3-xyanophenoxy)-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-(3-(dimetylamino)-3-oxopropyl)phenoxy)-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-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)phenoxy)-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-(3-(dimetylamino)propyl)phenoxy)-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-(2-(dimetylamino)etyl)phenoxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(5-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)-N,N-dimetylbenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-((dimetylamino)metyl)phenoxy)-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-(3-morpholin-4-ylphenoxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(2,4-dimetyl-1,3-thiazol-5-yl)phenoxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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;

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

2-(3-clophenoxy)-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;

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

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

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

2-(4-amino-3-clophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(2-bromophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-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-(2,3-diflophenoxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(3-bromophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-etylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

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

2-(4-amino-3-clophenoxy)-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)benzamit;

2-(3-clophenoxy)-4-(4-((4'-clo-4-(2-pyrolidin-1-yletyl)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-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-(2,3-diclophenoxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-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-(3-(triflometyl)phenoxy)benzamit;

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

2-(2-clo-4-flophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-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-(2-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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;

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

2-(3-(benzyloxy)phenoxy)-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)-2-(4-xyanophenoxy)-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-(4-((dimetylamino)metyl)phenoxy)-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-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenoxy)-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-(3-nitrophenoxy)-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

tert-butyl 4-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)benzyl(etyl)carbamat;

tert-butyl 3-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)benzyl(etyl)carbamat;

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

2-(4-(axetylamino)phenoxy)-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;

tert-butyl 4-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)phenylcarbamat;

2-(1,1'-biphenyl-2-yloxy)-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;

tert-butyl 3-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)phenylcarbamat;

2-(1,1'-biphenyl-3-yloxy)-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)-2-(4-(2-(dimetylamino)etyl)phenoxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(4-(benzyloxy)phenoxy)-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)-2-(3-morpholin-4-ylphenoxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

tert-butyl 4-(3-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)phenyl)piperazin-1-carboxylat;

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

2-(3-(benzyloxy)phenoxy)-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)-2-(4-(2-morpholin-4-yletoxy)phenoxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

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

tert-butyl 4-(4-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)phenyl)piperazin-1-carboxylat;

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

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

4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(metylcarbamoyl)phenoxy)-N-(4-(3-morpholinopropylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit;

4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(4-(3-(dimetylamino)propylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-2-(3-(metylcarbamoyl)phenoxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy)phenoxy)-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-(3-(hydroxymetyl)phenoxy)benzamit;

N-(4-((4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-2-(3-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit;

4-(4-(1-(4'-clobiphenyl-2-yl)etyl)piperazin-1-yl)-2-(2-clophenoxy)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit;

N-{[4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(3,5-diclophenoxy)phenyl]sulfonyl}-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrobenzamit;

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

2-(2-clophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-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)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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)benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-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;

2-(2-clo-4-flophenoxy)-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)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-(2,3-diflophenoxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2-flophenoxy)-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-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(2-flophenoxy)benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-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-(3-clophenoxy)-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)benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-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)benzamit;

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-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)-N-({4-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(3-flophenoxy)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-(2,3-diflophenoxy)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-(2-flophenoxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(thien-3-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-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(2-flophenoxy)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-(3-flophenoxy)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-(4-flophenoxy)benzamit;

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

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

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-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-(2,3-diflophenoxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

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

2-(3-clo-2-flophenoxy)-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-(3-clo-2-flophenoxy)-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)benzamit;

2-(3-clo-2-flophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(3-clo-2-flophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(2-clo-6-flophenoxy)-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-(2-clo-6-flophenoxy)-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-(3-clophenoxy)-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;

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

2-(3-bromophenoxy)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-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-(3-iodophenoxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit;

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

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

2-(2-clo-3,5-diflophenoxy)-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;

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

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

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

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

2-(2-clo-3-hydroxyphenoxy)-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-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[1-(3-phenylpropyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

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

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

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

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

2-(2-clo-3-flophenoxy)-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-(2-clo-3-flophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-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]benzamit;

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

2-(2-clophenoxy)-4-(4-{[6-(4-clophenyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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-(3-clophenoxy)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-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-(2,3-diflophenoxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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]benzamit;

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-(dimetylamino)-2-oxoetyl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2-morpholin-4-yletyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

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

2-(2-clophenoxy)-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]benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-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-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[3-(1H-pyrol-2-yl)phenoxy]benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-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-(3-clophenoxy)-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]benzamit;

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit;

Trans-2-(3-clophenoxy)-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;

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

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

2-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrophenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)-N,N-dimetylbenzamit;

2-(2-clo-4-hydroxyphenoxy)-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-[3-(axetylamino)phenoxy]-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-[3-(axetylamino)phenoxy]-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-(3-clophenoxy)-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-(4-amino-3-clophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-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}benzamit;

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

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

2-(3-amino-5-clophenoxy)-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;

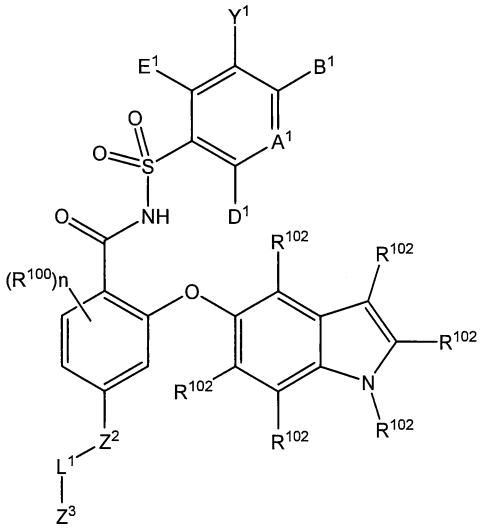
4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-[2-(1H-pyrazol-4-yl)phenoxy]benzamit;

2-[2-(2-aminopyridin-3-yl)phenoxy]-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;

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-[2-(1H-pyrazol-5-yl)phenoxy]benzamit;

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các muối của các tiền dược chất và các chất chuyển hóa của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III):



(III)

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các muối của các tiền dược chất và các chất chuyển hóa của nó,

trong đó A^1, B^1, D^1, E^1, Y^1, Z^2, L^1, và Z^3 là như được mô tả trong bản mô tả này cho công thức (I), n bằng 0, 1, 2, hoặc 3; phần mô tả số nhóm thế bổ sung trên R^{26}, và R^{100} là như được mô tả cho các nhóm thế trên R^{26}, và ít nhất một R^{102} là nhóm thế như được mô tả cho các nhóm thế trên R^{42} và R^{42A}, và phần còn lại là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), A^1 là N. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), A^1 là $C(A^2)$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), B^1 là OR^1, hoặc NHR^1. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là NHR^1. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là OR^1.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), D^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; và D^1 là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), E^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; D^1 là H; và E^1 là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, CF_3, R^{17}, hoặc SO_2R^{17}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), Y^1 là NO_2. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), Y^1 là Cl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), Y^1 là R^{17}; trong đó R^{17} là alkynyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), 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 hoặc SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl hoặc alkynyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), 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 của hợp chất có công thức (III), 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 SO_2R^{17}, trong đó R^{17} là alkyl được thế bằng ba F. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là Cl..

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4 hoặc R^5. Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4. Theo một phương án của hợp

chất có công thức (III), R^1 là R^5. Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl. Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl. Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó R^4 không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng R^{57}, NHR^{57}, hoặc $N(R^{57})_2$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng R^{57}; và R^{57} là R^{60}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; và R^{60} là heteroxycloalkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là morpholinyl hoặc piperazinyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng $N(R^{57})_2$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng $N(R^{57})_2$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng $N(R^{57})_2$, R^{57} là R^{61}, và R^{61} là alkyl mà không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng $N(R^{57})_2$, R^{57} là R^{60}, và R^{60} là xycloalkyl mà không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng NHR^{57}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng NHR^{57}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; và R^4

là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng NHR^{57}, R^{57} là R^{60}, và R^{60} là heteroxycloalkyl mà không được thế.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó R^4 không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng R^{57}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm nhóm R^{57}; SO_2R^{57}, hoặc OH, và R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}; R^{60} là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl; và R^{61} là alkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là heteroxycloalkyl, trong đó heteroxycloalkyl là tetrahydropyranyl hoặc oxetanyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là xycloalkyl, trong đó xycloalkyl là xyclopropyl hoặc xyclopentyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl, và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm R^{57}; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là C_1-alkyl, C_2-alkyl, hoặc C_3-alkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl, và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng một

hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm R^{57}; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là C_1-alkyl, C_2-alkyl, hoặc C_3-alkyl; trong đó C_1-alkyl, C_2-alkyl, hoặc C_3-alkyl là không được thế hoặc được thế.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl mà không được thế hoặc được thế. Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng R^7, OR^7, $N(R^7)_2$, hoặc OH.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), R^7 là R^{10} hoặc R^{11} mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^7 là R^{10} mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^7 là R^{11} mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), R^{10} là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^{10} là heteroxycloalkyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^{10} là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, dioxanyl, piperidinyl, piperizinyl, hoặc pyrolidinyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^{10} là tetrahydropyranyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^{10} là morpholinyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^{10} là xycloalkyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^{10} là xyclohexyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), R^{11} là alkyl mà không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^{11} là metyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^{11} là alkyl, mà được thế như được xác định

trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (III), R^{11} là alkyl, mà được thế bằng OR^{12}, R^{12} là R^{16}, và R^{16} là alkyl.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), mà là các hợp chất sau đây:

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oxy)-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-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oxy)-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-((7-flo-1H-indol-5-yl)oxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)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-((3-(3-morpholin-4-yl-3-oxopropyl)-1H-indol-5-yl)oxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((3-(3-morpholin-4-yl-3-oxopropyl)-1H-indol-5-yl)oxy)-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-((3-(3-morpholin-4-ylpropyl)-1H-indol-5-yl)oxy)-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-((3-(3-(dimetylamino)propyl)-1H-indol-5-yl)oxy)-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(4-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-{[6-(triflometyl)-1H-indol-5-yl]oxy}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-{[6-(triflometyl)-1H-indol-5-yl]oxy}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-metoxy-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

tert-butyl 5-[5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]amino}cacbonyl)phenoxy]-1H-indol-1-carboxylat;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

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

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(4-{[1-(xyclopropylmetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(2-hydroxy-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

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

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-yl]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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(4-{[(3S,4R)-3-hydroxy-1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-{[4-(morpholin-4-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit;

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

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

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

2-[(3-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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}benzamit;

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-{[3-(2-aminoetyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-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-{[3-(2-aminoetyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-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;

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

N-{[5-bromo-6-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

N-({5-bromo-6-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-4-(4-{[5-(4-clophenyl)-2,3,6,7-tetrahydrooxepin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-4-(4-{[5-(4-clophenyl)-2,3,6,7-tetrahydrooxepin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-{[5-etynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-etynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)oxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-etylmorpholin-3-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-3-yl]amino}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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)oxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

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

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclohexyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[4-(4-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

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

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(4-{[(4-hydroxyxyclohexyl)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-xyclopropyl-4-flopiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

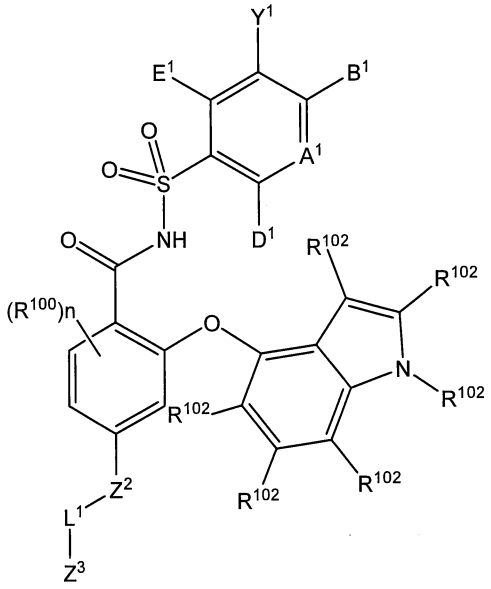
N-({5-clo-6-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

N-({5-clo-6-[(4,4-difloxyclohexyl)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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các muối của các tiền dược chất và các chất chuyển hóa của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IV):



(IV)

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các muối của các tiền dược chất và các chất chuyển hóa của nó,

trong đó A^1, B^1, D^1, E^1, Y^1, Z^2, L^1, và Z^3 là như được mô tả trong bản mô tả này cho công thức (I), n bằng 0, 1, 2, hoặc 3; phần mô tả số nhóm thế bổ sung trên R^{26}, và R^{100}

là như được mô tả cho các nhóm thế trên R^{26}, và ít nhất một R^{102} là nhóm thế như được mô tả cho các nhóm thế trên R^{42} và R^{42A}, và phần còn lại là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), A^1 là N. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), B^1 là OR^1, hoặc NHR^1. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là NHR^1. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là OR^1.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), D^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; và D^1 là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), E^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; D^1 là H; và E^1 là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, CF_3, R^{17}, hoặc SO_2R^{17}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), Y^1 là NO_2. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), Y^1 là Cl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), Y^1 là R^{17}; trong đó R^{17} là alkynyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), 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 hoặc SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl hoặc alkynyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), 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 của hợp chất có công thức (IV), 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 SO_2R^{17}, trong đó R^{17} là alkyl được thế bằng ba F. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là Cl..

Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4 hoặc R^5. Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4. Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^5. Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl. Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl. Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó R^4 không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng R^{57}, NHR^{57}, hoặc $N(R^{57})_2$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng R^{57}; và R^{57} là R^{60}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; và R^{60} là heteroxycloalkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là morpholinyl hoặc piperazinyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng $N(R^{57})_2$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng $N(R^{57})_2$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng $N(R^{57})_2$, R^{57} là R^{61}, và R^{61} là alkyl mà không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng $N(R^{57})_2$, R^{57} là R^{60}, và R^{60} là xycloalkyl mà không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng NHR^{57}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được

thế bằng NHR^{57}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng NHR^{57}, R^{57} là R^{60}, và R^{60} là heteroxycloalkyl mà không được thế.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó R^4 không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng R^{57}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm nhóm R^{57}; SO_2R^{57}, hoặc OH, và R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}; R^{60} là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl; và R^{61} là alkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là heteroxycloalkyl, trong đó heteroxycloalkyl là tetrahydropyranyl hoặc oxetanyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là xycloalkyl, trong đó xycloalkyl là xyclopropyl hoặc xyclopentyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl, và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm R^{57}; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là C_1-alkyl, C_2-alkyl, hoặc C_3-alkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl, và

trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm R^{57}; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là C_1-alkyl, C_2-alkyl, hoặc C_3-alkyl; trong đó C_1-alkyl, C_2-alkyl, hoặc C_3-alkyl là được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl mà không được thế hoặc được thế. Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng R^7, OR^7, $N(R^7)_2$, hoặc OH.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), R^7 là R^{10} hoặc R^{11} mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^7 là R^{10} mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^7 là R^{11} mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), R^{10} là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^{10} là heteroxycloalkyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^{10} là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, dioxanyl, piperidinyl, piperizinyl, hoặc pyrolidinyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^{10} là tetrahydropyranyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^{10} là morpholinyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^{10} là xycloalkyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^{10} là xyclohexyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), R^{11} là alkyl mà không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^{11} là metyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương

án khác của hợp chất có công thức (IV), R^{11} là alkyl, mà được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (IV), R^{11} là alkyl, mà được thế bằng OR^{12}, R^{12} là R^{16}, và R^{16} là alkyl.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IV), mà là các hợp chất sau đây:

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

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

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

tert-butyl 4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)-1H-indol-1-carboxylat;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-4-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-4-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-({1,3-bis[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-indol-4-yl}oxy)-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]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-({3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-indol-4-yl}oxy)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-{[2-(triflometyl)-1H-indol-4-yl]oxy}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-4-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

2-[(3-clo-1H-indol-4-yl)oxy]-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;

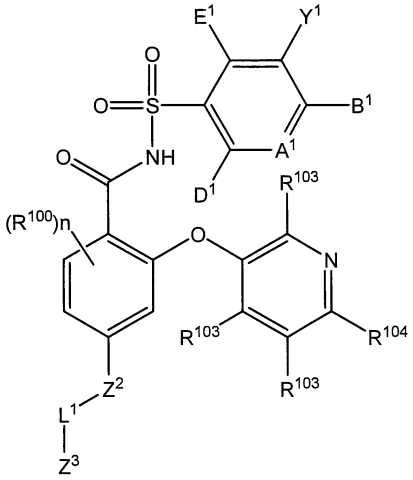
4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-4-yl)oxy]-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(3-clo-1H-indol-4-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({3-[3-(dimetylamino)propyl]-1H-indol-4-yl}oxy)-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-({3-[3-(dimetylamino)propyl]-1H-indol-4-yl}oxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit; và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các muối của các tiền dược chất và các chất chuyển hóa của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (V):



(V)

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các muối của các tiền dược chất và các chất chuyển hóa của nó,

trong đó A^1, B^1, D^1, E^1, Y^1, Z^2, L^1, và Z^3 là như được mô tả trong bản mô tả này cho công thức (I), n bằng 0, 1, 2, hoặc 3; phần mô tả số nhóm thế bổ sung trên R^{26}, và R^{100} là như được mô tả cho các nhóm thế trên R^{26}, và ít nhất một trong số R^{103} hoặc R^{104} là nhóm thế như được mô tả cho các nhóm thế trên R^{42} và R^{42A} và phần còn lại là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), R^{104} là NH_2 hoặc NHR^{50}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^{104} là NH_2.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), A^1 là N. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), A^1 là $C(A^2)$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), B^1 là OR^1, hoặc NHR^1. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là NHR^1. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là OR^1.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), D^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; và D^1 là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), E^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; D^1 là H; và E^1 là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, CF_3, R^{17}, hoặc SO_2R^{17}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), Y^1 là NO_2. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), Y^1 là Cl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), Y^1 là R^{17}; trong đó R^{17} là alkynyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), 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 hoặc SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl hoặc alkynyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), 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 của hợp chất có công thức (V), 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 SO_2R^{17}, trong đó R^{17} là alkyl được thế bằng ba F. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là Cl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4 hoặc R^5. Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4. Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^5. Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl. Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl. Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó R^4 không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng R^{57}, NHR^{57}, hoặc $N(R^{57})_2$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng R^{57}; và R^{57} là R^{60}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; R^4 là xycloalkyl;

trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; và R^{60} là heteroxycloalkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là morpholinyl hoặc piperazinyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng $N(R^{57})_2$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng $N(R^{57})_2$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng $N(R^{57})_2$, R^{57} là R^{61}, và R^{61} là alkyl mà không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng $N(R^{57})_2$, R^{57} là R^{60}, và R^{60} là xycloalkyl mà không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng NHR^{57}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng NHR^{57}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng NHR^{57}, R^{57} là R^{60}, và R^{60} là heteroxycloalkyl mà không được thế.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó R^4 không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng R^{57}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm nhóm R^{57}; SO_2R^{57}, hoặc OH, và R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperidinyl,

pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}; R^{60} là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl; và R^{61} là alkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là heteroxycloalkyl, trong đó heteroxycloalkyl là tetrahydropyranyl hoặc oxetanyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là xycloalkyl, trong đó xycloalkyl là xyclopropyl hoặc xyclopentyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl, và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm R^{57}; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là C_1-alkyl, C_2-alkyl, hoặc C_3-alkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl, và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm R^{57}; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là C_1-alkyl, C_2-alkyl, hoặc C_3-alkyl; trong đó C_1-alkyl, C_2-alkyl, hoặc C_3-alkyl là không được thế hoặc được thế.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl mà không được thế hoặc được thế. Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng R^7, OR^7, $N(R^7)_2$, hoặc OH.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), R^7 là R^{10} hoặc R^{11} mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^7 là R^{10} mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^7 là R^{11} mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), R^{10} là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả

này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^{10} là heteroxycloalkyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^{10} là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, dioxanyl, piperidinyl, piperizinyl, hoặc pyrolidinyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^{10} là tetrahydropyranyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^{10} là morpholinyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^{10} là xycloalkyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^{10} là xyclohexyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), R^{11} là alkyl mà không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^{11} là metyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^{11} là alkyl, mà được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (V), R^{11} là alkyl, mà được thế bằng OR^{12}, R^{12} là R^{16}, và R^{16} là alkyl.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (V), mà là các hợp chất sau đây:

2-(6-aminopyridin-3-yl)-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-[(6-aminopyridin-3-yl)oxy]-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;

tert-butyl 5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

tert-butyl 4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

2-[(6-aminopyridin-3-yl)oxy]-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-[(2-aminopyridin-4-yl)oxy]-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-[(5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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;

tert-butyl 5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-3-ylcarbamat;

2-[(5-aminopyridin-3-yl)oxy]-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;

tert-butyl 4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

2-[(2-aminopyridin-4-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-{[6-(benzyloxy)pyridin-3-yl]oxy}-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-[(6-amino-5-flopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

Trans-2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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}benzamit;

Trans-2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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-amino-5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)nicotinamit;

2-[(6-amino-5-xyanopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-{[6-(axetylamino)pyridin-3-yl]oxy}-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({6-[(metylsulfonyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

2-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-metylpyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1-oxetan-3-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-isopropylpyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-xyclopropylpyridin-3-yl)oxy]-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;

Trans-2-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-xyclopropylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-flo-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

tert-butyl 6-bromo-4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

tert-butyl 4-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)pyridin-2,6-diyldicarbamat;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[6-(xyclopropylamino)pyridin-3-yl]oxy}-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-({6-[(2,2-difloetyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)-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-({6-[(2,2-difloetyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-{[5-clo-6-(metylamino)pyridin-3-yl]oxy}-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({4-[2-flo-1-(flometyl)etyl]morpholin-2-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(2-amino-6-bromopyridin-4-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(2,6-diaminopyridin-4-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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]piperidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

tert-butyl 5-bromo-4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

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-({6-[(2,2,2-trifloetyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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]benzamit;

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

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-[4-({9-(4-clophenyl)-3-[2-flo-1-(flometyl)etyl]-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl}metyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-isopropyl-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-N-[(5-clo-6-{[1-(N,N-dimetylglyxyl)-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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}benzamit;

2-[(2-amino-5-bromopyridin-4-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

Trans-2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-N-[(5-clo-6-{[1-(2,2-difloetyl)-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)benzamit;

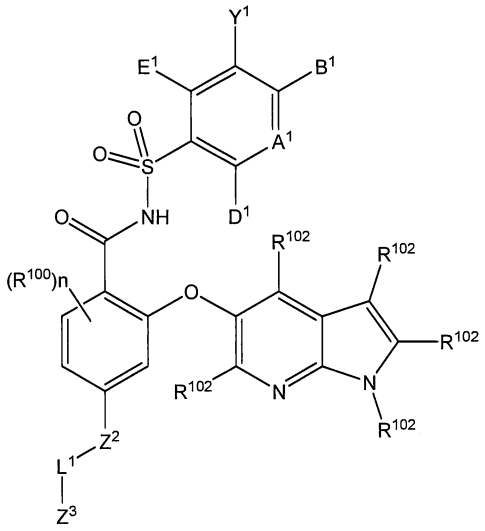
2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-N-({3-clo-4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]phenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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}benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 các muối dược dụng, các tiền dược chất, các muối của các tiền dược chất và các chất chuyển hóa của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (VI):



(VI)

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các muối của các tiền dược chất và các chất chuyển hóa của nó,

trong đó A^1, B^1, D^1, E^1, Y^1, Z^2, L^1, và Z^3 là như được mô tả trong bản mô tả này cho công thức (I), n bằng 0, 1, 2, hoặc 3; phần mô tả số nhóm thế bổ sung trên R^{26}, và R^{100} là như được mô tả cho các nhóm thế trên R^{26}, và ít nhất một R^{102} là nhóm thế như được mô tả cho các nhóm thế trên R^{42} và R^{42A}, và phần còn lại là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), A^1 là N. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; và A^2 là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), B^1 là OR^1, hoặc NHR^1. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là NHR^1. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; và B^1 là OR^1.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), D^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; và D^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; và D^1 là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), E^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là NHR^1; D^1 là H; và E^1 là H. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (I), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; D^1 là H; và E^1 là H.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), Y^1 là H, CN, NO_2, F, Cl, Br, CF_3, R^{17}, hoặc SO_2R^{17}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), Y^1 là NO_2. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), Y^1 là Cl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), Y^1 là SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), Y^1 là R^{17}; trong đó R^{17} là alkynyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), 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 hoặc SO_2R^{17}; trong đó R^{17} là alkyl hoặc alkynyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), 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 của hợp chất có công thức (VI), 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 SO_2R^{17}, trong đó R^{17} là alkyl được thế bằng ba F. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), A^1 là $C(A^2)$; A^2 là H; B^1 là OR^1; D^1 là H; E^1 là H; và Y^1 là Cl..

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4 hoặc R^5. Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4. Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^5. Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl. Theo một phương án của hợp

chất có công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl. Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó R^4 không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng R^{57}, NHR^{57}, hoặc $N(R^{57})_2$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng R^{57}; và R^{57} là R^{60}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; và R^{60} là heteroxycloalkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là morpholinyl hoặc piperazinyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng $N(R^{57})_2$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng $N(R^{57})_2$. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng $N(R^{57})_2$, R^{57} là R^{61}, và R^{61} là alkyl mà không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng $N(R^{57})_2$, R^{57} là R^{60}, và R^{60} là xycloalkyl mà không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl được thế bằng NHR^{57}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng NHR^{57}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là xycloalkyl; trong đó vòng xycloalkyl là xyclohexyl; và trong đó vòng xyclohexyl được thế bằng NHR^{57}, R^{57} là R^{60}, và R^{60} là heteroxycloalkyl mà không được thế.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó R^4 không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng R^{57}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; và R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng heteroxycloalkyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm nhóm R^{57}; SO_2R^{57},or OH, và R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60} hoặc R^{61}; R^{60} là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl; và R^{61} là alkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là heteroxycloalkyl, trong đó heteroxycloalkyl là tetrahydropyranyl hoặc oxetanyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl; và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng R^{57}; R^{57} là R^{60}; R^{60} là xycloalkyl, trong đó xycloalkyl là xyclopropyl hoặc xyclopentyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl, và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm R^{57}; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là C_1-alkyl, C_2-alkyl, hoặc C_3-alkyl. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^4; R^4 là heteroxycloalkyl; trong đó vòng heteroxycloalkyl là piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl, và trong đó vòng piperidinyl, pyrolinyl, morpholinyl, hoặc piperizinyl được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm R^{57}; R^{57} là R^{61}; R^{61} là alkyl; và alkyl là C_1-alkyl,

C_2-alkyl, hoặc C_3-alkyl; trong đó C_1-alkyl, C_2-alkyl, hoặc C_3-alkyl là không được thế hoặc được thế.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl mà không được thế hoặc được thế. Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), R^1 là R^5; và R^5 là alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng R^7, OR^7, $N(R^7)_2$, hoặc OH.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), R^7 là R^{10} hoặc R^{11} mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^7 là R^{10} mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^7 là R^{11} mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), R^{10} là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^{10} là heteroxycloalkyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^{10} là tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, dioxanyl, piperidinyl, piperizinyl, hoặc pyrolidinyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^{10} là tetrahydropyranyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^{10} là morpholinyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^{10} là xycloalkyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^{10} là xyclohexyl mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), R^{11} là alkyl mà không được thế. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^{11} là metyl, mà không được thế hoặc được thế như được xác định trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^{11} là alkyl, mà được thế như được xác định

trong bản mô tả này. Theo phương án khác của hợp chất có công thức (VI), R^{11} là alkyl, mà được thế bằng OR^{12}, R^{12} là R^{16}, và R^{16} là alkyl.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (VI), mà là:

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

và các muối dược dụng, các tiền dược chất, các muối của các tiền dược chất và các chất chuyển hóa của nó.

Dược phẩm, liệu pháp kết hợp, phương pháp điều trị, và cách sử dụng

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và tá dược.

Theo phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở động vật có vú bao gồm bước cho động vật có vú này dùng một lượng dược dụng hợp chất có công thức (I).

Theo phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh tự miễn ở động vật có vú bao gồm bước cho động vật có vú này dùng một lượng dược dụng hợp chất có công thức (I).

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị các bệnh trong đó có sự biểu hiện của các protein chống gây chết tế bào theo chương trình Bcl-2, dược phẩm này bao gồm tá dược và một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh hợp chất có công thức (I).

Theo phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ở bệnh nhân trong đó có sự biểu hiện của các protein chống gây chết tế bào theo chương trình Bcl-2 các protein, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân dùng một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh hợp chất có công thức (I).

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm để 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 lympho mãn tính, ung thư kết trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u nang bạch huyết, các dạng bạch huyết ác

tính có nguồn gốc từ tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, 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 lách, dược phẩm này bao gồm tá dược và một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh hợp chất có công thức (I).

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp 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 lympho mãn tính, ung thư kết trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u nang bạch huyết, các dạng bạch huyết ác tính có nguồn gốc từ tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, 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 lách ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân dùng một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh hợp chất có công thức (I).

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị các bệnh trong đó có sự biểu hiện của các protein chống gây chết tế bào theo chương trình Bcl-2, dược phẩm này bao gồm tá dược và một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh hợp chất có công thức (I) và một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh của dược chất bổ sung hoặc nhiều hơn một dược chất bổ sung.

Theo phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ở bệnh nhân trong đó có sự biểu hiện của các protein chống gây chết tế bào theo chương trình Bcl-2, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân dùng một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh hợp chất có công thức (I) và một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh của dược chất bổ sung hoặc nhiều hơn một dược chất bổ sung.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm để 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 lympho mãn tính, ung thư kết trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u nang bạch huyết, các dạng bạch huyết ác tính có nguồn gốc từ tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, ung thư miệng, ung thư buồng trứng, ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lympho mãn tính, u tủy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lách, dược phẩm này bao gồm tá dược và một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị

bệnh hợp chất có công thức (I) và một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh của dược chất bổ sung hoặc nhiều hơn một dược chất bổ sung.

Theo phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp 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 lympho mãn tính, ung thư kết trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u nang bạch huyết, các dạng bạch huyết ác tính có nguồn gốc từ tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, bệnh bạch cầu tủy bào, u tủy, ung thư miệng, ung thư buồng trứng, ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu lympho mãn tính, u tủy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc ung thư lách ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân dùng một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh hợp chất có công thức (I) và một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh của dược chất bổ sung hoặc nhiều hơn một dược chất bổ sung.

Các chất chuyển hóa của hợp chất có công thức (I), được tạo ra bằng các quy trình chuyển hóa in vitro hoặc in vivo, cũng có thể là hữu dụng để điều trị các bệnh kết hợp với các protein chống gây chết tế bào theo chương trình Bcl-2.

Các tiền chất cụ thể mà có thể được chuyển hóa in vitro hoặc in vivo để tạo thành hợp chất có công thức (I) cũng có thể là hữu dụng để điều trị các bệnh mà kết hợp với sự biểu hiện của các protein chống gây chết tế bào theo chương trình Bcl-2.

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 hợp chất này được điều chế trong bước tách hoặc sau bước tinh chế hợp chất. Các muối cộng axit của hợp chất này là các muối thu được từ phản ứng giữa hợp chất này với axit. Ví dụ, các muối axetat, adipat, alginat, bicacbonat, xitrat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, camphorat, camphorsufonat, digluconat, format, fumarat, glyxerophosphat, glutamat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactobionat, lactat, maleat, mesitylensulfonat, metansulfonat, naphtylensulfonat, nicotinat, oxalat, pamoat, pectinat, persulfat, phosphat, picrat, propionat, sucxinat, tartrat, thioxyanat, tricloaxetic, trifloaxetic, para-toluensulfonat, và undecanoat của hợp chất và các tiền dược chất của nó được xem là nằm trong phạm vi sáng chế. Các muối cộng bazơ của hợp chất này là các muối thu được từ phản ứng giữa hợp chất này với hydroxit, cacbonat hoặc bicacbonat của các cation như lithi, natri, kali, canxi, và magie.

Hợp chất có công thức (I) có thể được dùng, ví dụ, trong miệng, dùng cho mắt, dùng qua đường miệng, dùng bằng cách thẩm thấu, dùng ngoài đường tiêu hóa (trong bắp, trong màng bụng, trong xương ức, trong tĩnh mạch, dưới da), dùng cho trực tràng, dùng khu trú, dùng qua da hoặc dùng cho âm đạo.

Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I) tùy thuộc vào người nhận việc điều trị này, rối loạn được điều trị và độ nặng của bệnh, dược phẩm chứa hợp chất này, thời gian dùng, cách dùng, khoảng thời gian điều trị, hiệu lực hợp chất, tốc độ thanh thải của nó và việc thuốc khác có được dùng đồng thời hay không. Lượng hợp chất theo sáng chế có công thức (I) được sử dụng để bào chế dược phẩm để cho bệnh nhân dùng hàng ngày ở dạng liều đơn hoặc các phân liều là nằm trong khoảng từ 0,03 đến 200mg/kg thể trọng. Dược phẩm liều đơn chứa các lượng này hoặc kết hợp các phân ước của chúng.

Hợp chất có công thức (I) có thể được dùng cùng hoặc không cùng với tá dược. Tá dược bao gồm, ví dụ, các chất liệu tạo nang hoặc các chất phụ gia như các chất tăng tốc sự hấp thụ, chất chống oxy hóa, chất kết dính, chất đệm, chất phủ, chất tạo màu, chất pha loãng, chất gây rã, chất nhũ hóa, chất độn, chất nạp, chất tạo hương, chất làm ẩm, chất làm trơn, dầu thơm, chất bảo quản, chất nổ đẩy, chất làm giải phóng, chất khử trùng, chất làm ngọt, chất hòa tan, chất làm ướt, và các hỗn hợp của chúng.

Các tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) để dùng qua đường miệng ở dạng liều rắn bao gồm, ví dụ, aga, axit alginic, nhôm hydroxit, rượu benzylic, benzyl benzoat, 1,3-butylen glycol, carbome, dầu thầu dầu, xenluloza, xenluloza axetat, bơ cacao, tinh bột ngô, dầu ngô, dầu hạt bông, povidon liên kết ngang, diglyxerit, etanol, etyl xenluloza, etyl laureat, etyl oleat, 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 ôliu, dầu lạc, muối kali phosphat, tinh bột khoai tây, povidon, propylen glycol, dung dịch Ringer, dầu cây rum, dầu vừng, natri carboxymetyl xenluloza, muối natri phosphat, natri lauryl sulfat, natri sorbitol, dầu đậu tương, axit stearic, stearyl fumarat, sucroza, chất hoạt động bề mặt, talc, nhựa tragacan, rượu tetrahydrofurfurylic, triglyxerit, nước, và các hỗn hợp của chúng. Các tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có công thức (I) để dùng cho mắt hoặc dùng qua đường miệng ở dạng liều lỏng bao gồm, ví dụ, 1,3-butylen

glycol, dầu thầu dầu, dầu ngô, dầu hạt bông, etanol, các este của axit béo với sorbitan, dầu mầm, dầu lạc, glyxerol, isopropanol, dầu ôliu, polyetylen glycol, propylen glycol, dầu vừng, nước và các hỗn hợp của chúng. Tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có công thức (I) để dùng bằng cách thẩm thấu bao gồm, ví dụ, cloflohydrocacbon, etanol, nước và các hỗn hợp của chúng. Tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế 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 ôliu, dầu lạc, dung dịch Ringer, dầu cây rum, dầu vừng, dầu đậu tương, U.S.P. hoặc dung dịch natri clorua đẳng trương, nước và các hỗn hợp của chúng. Tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có công thức (I) để dùng qua trực tràng hoặc âm đạo bao gồm, ví dụ, bơ cacao, polyetylen glycol, sáp và các hỗn hợp của chúng.

Hợp chất có công thức (I) được cho là hữu dụng khi được dùng với 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, chất kháng virut, các chất ức chế aurora kinaza, các chất ức chế sự hoạt hóa tế bào chết theo chương trình khác (ví dụ, Bcl-xL, Bcl-w và Bfl-1), các chất kích hoạt con đường liên quan đến thụ thể chết, chất ức chế Bcr-Abl kinaza, các kháng thể BiTE (Bi-Specific T cell Engager), các phần tử liên hợp kháng thể thuốc, các chất cải biến đáp ứng sinh học, các chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin, các chất ức chế chu trình tế bào, các chất ức chế xyclooxygenaza-2, DVD, các chất ức chế thụ thể đồng đẳng gen gây ung thư của virut bệnh bạch cầu (leukemia viral oncogene homolog (ErbB2) receptor inhibitors), chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chất ức chế protein sốc nhiệt (heat shock protein: HSP)-90, chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC), các liệu pháp hormon, các chất miễn dịch, các chất ức chế các protein gây chết tế bào theo chương trình (inhibitors of apoptosis proteins: IAPs), các chất kháng sinh xen kẹp, các chất ức chế kinaza, các chất ức chế kinesin, các chất ức chế Jak2, các chất ức chế rapamyxin hướng đích là động vật có vú, các chất ức chế microARN, các chất ức chế kinaza được điều hòa bởi tín hiệu ngoại bào được hoạt hóa bằng chất gây gián phân, các protein liên kết đa hóa trị, các thuốc chống viêm không steroit (NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs), các chất ức chế poly ADP (adenosin diphosphat)-riboza polymeraza (PARP), hóa liệu pháp platin, các chất ức chế kinaza giống polo (polo-like kinase: Plk), các chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza

(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 phân tử nhỏ (small inhibitory ribonucleic acids: siRNAs), các chất ức chế topoisomeraza, các chất ức chế ubiqutin ligaza, và các chất tương tự, và hỗn hợp một hoặc nhiều các chất này.

Các kháng thể BiTE là các kháng thể đặc hiệu kép nhằm vào các tế bào T để tấn công các tế bào ung thư bằng cách liên kết đồng thời hai tế bào này. Sau đó tế bào T tấn công tế bào ung thư đích. Ví dụ về các kháng thể BiTE bao gồm adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) và các kháng thể tương tự. Không bị giới hạn bởi lý thuyết, một trong số các cơ chế mà theo đó sự chết theo chương trình do các tế bào T của tế bào ung thư đích là nhờ sự thải khỏi tế bào các thành phần hạt hủy tế bào, các thành phần này bao gồm perforin và granzym B. Về vấn đề này, Bcl-2 đã thể hiện là làm suy yếu khả năng cảm ứng của sự chết theo chương trình bằng cả perforin và granzym B. Các dữ liệu này đã gợi ý là khả năng ức chế của Bcl-2 có thể làm gia tăng các tác dụng gây độc tế bào do các tế bào T khi hướng đến đích là các tế bào ung thư (V.R. Sutton, D.L. Vaux and J.A. Trapani, J. of Immunology 1997, 158 (12), 5783).

Các SiRNA là các phân tử có cơ sở là ARN nội sinh hoặc các nucleotit được cải biến hóa học. Các dạng cải biến này không hủy bỏ hoạt tính tế bào mà gia tăng độ ổn định và/hoặc gia tăng hiệu lực tế bào. Ví dụ về các dạng cải biến hóa học bao gồm các nhóm phosphorothioat, 2'-deoxynucleotit, các ribonucleotit chứa nhóm 2'-OCH_3, 2'-F-ribonucleotit, 2'-metoxyetyl ribonucleotit, các kết hợp của chúng và các chất tương tự. siRNA có thể có chiều dài thay đổi (ví dụ, 10-200 bps) và các cấu trúc thay đổi (ví dụ, cái cặp tóc, các chuỗi đơn/kép, phồng lên, có khía/có kẽ hở, không khớp) và được xử lý trong các tế bào để làm triệt gen hoạt tính. siRNA chuỗi kép (dsRNA) có thể có số nucleotit giống nhau trên mỗi chuỗi (các đầu bằng) hoặc các đầu không đối xứng (các phần nhô lên). Phần nhô lên của 1 đến 2 nucleotit có thể có mặt trên chuỗi có nghĩa và/hoặc chuỗi đối nghĩa, cũng như có mặt trên các đầu 5' và/hoặc 3' của chuỗi đã định. Ví dụ, các siRNA hướng đích Mcl-1 đã thể hiện là làm gia tăng hoạt tính của ABT-263, (tức 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 (tức 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) ở nhiều dòng tế bào khối u (Tse et. al, Cancer Research 2008, 68(9), 3421 và các tài liệu đối chứng được dẫn trong đó).

Các protein liên kết đa hóa trị là các protein liên kết chứa hai hoặc nhiều vị trí liên kết kháng nguyên. Các protein liên kết đa hóa trị được thiết kế để có ba hoặc nhiều vị trí liên kết kháng nguyên và thường không phải là các kháng thể có trong tự nhiên. Thuật ngữ "protein liên kết đa đặc hiệu" được dùng để chỉ protein liên kết có khả năng liên kết hai hoặc nhiều đích có liên quan hoặc không có liên quan. Các protein liên kết vùng biến đổi kép (Dual variable domain: DVD) là các protein liên kết đa hóa trị hoặc hóa trị bốn chứa hai hoặc nhiều vị trí liên kết kháng nguyên. Các DVD này có thể là đặc hiệu đơn (tức là, có khả năng liên kết một kháng nguyên) hoặc đa đặc hiệu (tức là, có khả năng liên kết hai hoặc nhiều kháng nguyên). Các protein liên kết DVD có hai DVD polypeptit chuỗi nặng và hai DVD polypeptit chuỗi nhẹ còn được gọi là DVD Ig. Mỗi nửa DVD Ig chứa DVD polypeptit chuỗi nặng, DVD polypeptit chuỗi nhẹ, và hai vị trí liên kết kháng nguyên. Mỗi vị trí liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ với tổng cộng 6 CDR tham gia liên kết với kháng nguyên trên mỗi vị trí liên kết với kháng nguyên. Các DVD đa đặc hiệu bao gồm các protein liên kết DVD liên 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, brostallicin, busulfan, carboquon, carmustin (BCNU), chlorambucil, CLORETAZINE® (laromustin, VNP 40101M), cyclophosphamid, decarbazin, estramustin, fotemustin, glufosfamid, ifosfamid, KW-2170, lomustin (CCNU), mafosfamid, melphalan, mitobronitol, mitolactol, nimustin, N-oxit hơi cay nitơ, ranimustin, temozolomid, thiotepa, TREANDA® (bendamustin), treosulfan, rofosfamid và các chất tương tự.

Các chất ức chế sự tạo mạch bao gồm các chất ức chế thụ thể đặc hiệu nội mô tyrosin kinaza (Tie-2), các chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (pidermal growth factor receptor: EGFR), các chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng insulin-2 (insulin growth factor-2 receptor: IGFR-2), các chất ức chế cơ chất metalloproteinaza-2 (matrix metalloproteinase-2: MMP-2), các chất ức chế cơ chất metalloproteinaza-9

(matrix metalloproteinase-9: MMP-9), các chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (platelet-derived growth factor receptor: PDGFR), các chất tương tự thrombospondin, các chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch tyrosin kinaza (vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase: VEGFR) và các chất tương tự.

Các chất chống chuyển hóa bao gồm ALIMTA® (pemetrexed disodium, LY231514, MTA), 5-azacitidin, XELODA® (capecitabin), carmofur, LEUSTAT® (cladribin), clofarabin, cytarabin, cytarabin ocfosfat, cytosin arabinosit, decitabin, deferoxamin, doxifluridin, eflornithin, EICAR (5-etynyl-1-β-D-ribofuranosylimidazol-4-carboxamit), enocitabin, ethnylcytidin, fludarabin, 5-fluorouracil ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với leucovorin, GEMZAR® (gemcitabin), hydroxyurea, ALKERAN®(melphalan), mercaptopurin, 6-mercaptopurin ribosid, 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.

Các chất kháng virut bao gồm ritonavir, hydroxychloroquin 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 kinaza pan-aurora và các chất tương tự.

Các chất ức chế Bcl-2 protein bao gồm AT-101 ((-)gossypol), GENASENSE® (G3139 hoặc oblimersen (oligonucleotit đối nghĩa hướng 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, các liposom miễn dịch kháng EGFR, EGF-văcxin, 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 (văcxin HER2), APC-8024 (văcxin 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 các 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® (kháng thể tái tổ hợp của người đối với HSP-90), NCS-683664, PU24FCl, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 và các chất tương tự.

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 các chất tương tự.

Các thể liên hợp thuốc kháng thể bao gồm anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 và các chất tương tự.

Các chất hoạt hóa con đường liên quan đến thụ thể chết bao gồm TRAIL, các kháng thể hoặc các chất khác mà gắn vào TRAIL hoặc các thụ thể 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 các chất tương tự.

Các chất ức chế JAK-2 bao gồm CEP-701 (lesaurtinib), XL019 và INCB018424 và các 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 các chất tương tự.

Các thuốc chống viêm không steroit bao gồm AMIGESIC® (salsalat), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofen), ORUDIS® (ketoprofen), RELAFEN® (nabumeton), FELDENE® (piroxicam), ibuprofen dạng kem, ALEVE® (naproxen) và NAPROSYN® (naproxen), VOLTAREN® (diclofenac), INDOCIN® (indomethacin), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetin), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozin) và các chất tương tự.

Các chất ức chế PDGFR bao gồm C-451, CP-673, CP-868596 và các chất tương tự.

Các liệu pháp hóa học platin bao gồm cisplatin, ELOXATIN® (oxaliplatin) eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, PARAPLATIN® (carboplatin), satraplatin, picoplatin và các chất tương tự.

Các chất ức chế kinaza giống polo bao gồm BI-2536 và các chất tương tự.

Các chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza (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 các chất tương tự.

Các chất ức chế VEGFR bao gồm AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (ribozym mà ức chế sự tạo 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), bẫy VEGF, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), và các chất tương tự.

Các chất kháng sinh bao gồm các chất kháng sinh xen kẹp aclarubicin, actinomycin D, amrubicin, annamycin, adriamycin, BLENOXANE® (bleomycin), daunorubicin, CAELYX® hoặc MYOCET® (liposomal doxorubicin), elsamitrucin, epirbucin, glarbuicin, ZAVEDOS® (idarubicin), mitomycin C, nemorubicin, neocarzinostatin, peplomycin, pirarubicin, rebeccamycin, stimalamer, streptozocin, VALSTAR® (valrubicin), zinostatin và các chất tương tự.

Các chất ức chế topoisomeraza bao gồm aclarubicin, 9-aminocamptothecin, amonafit, amsacrin, becatecarin, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR® (irinotecan hydroclorua), camptothecin, CARDIOXANE® (dexrazocin), diflomotecan, edotecarin, ELLENCE® hoặc PHARMORUBICIN® (epirubicin), etoposid, exatecan, 10-hydroxycamptothecin, gimatecan, lurtotecan, mitoxantron, orathecin, pirarbucin, pixantron, rubitecan, sobuzoxan, SN-38, tafluposid, topotecan và các 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, CD20 các kháng thể typ I và II, 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 liệu pháp hormon bao gồm ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestan), arzoxifen, CASODEX® (bicalutamid), CETROTIDE® (cetrorelix), degarelix, deslorelin, DESOPAN® (trilostan), dexametason, DROGENIL® (flutamid), EVISTA® (raloxifen), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifen), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestan, các glucocorticoit, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (sevelamer cacbonat), lasofoxifen, leuprolit axetat, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepriston), NILANDRON™ (nilutamid), NOLVADEX® (tamoxifen citrat), PLENAXIS™ (abarelix), prednison, PROPECIA® (finasterid), rilostan, SUPREFACT® (buserelin), TRELSTAR® (hormon lutein hóa giải phóng hormon (luteinizing hormone releasing hormone: LHRH)), VANTAS® (Histrelin implant), VETORYL® (trilostan hoặc modrastan), ZOLADEX® (fosrelin, goserelin) và các chất tương tự.

Các deltoit và retinoit bao gồm seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinid, PANRETIN® (aliretinoin), ATRAGEN® (liposomal tretinoin), TARGRETIN® (bexaroten), LGD-1550 và các 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 các 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 các chất tương tự.

Ví dụ về các chất miễn dịch bao gồm các interferon và các chất gia tăng khả năng miễn dịch khác. Các interferon bao gồm interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gama-1a, ACTIMMUNE® (interferon gama-1b) hoặc interferon gama-n1, các kết hợp của chúng và các chất tương tự. Các chất khác bao gồm ALFAFERONE® , (IFN-α), BAM-002 (glutathion được oxy hóa), BEROMUN® (tasonermin), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (kháng nguyên bạch huyết bào độc hại tế bào 4), decarbazin, denileukin, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, interferon bạch cầu alpha, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), văcxin u hắc sắc tố, 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® (trị liệu miễn dịch, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Specific Substance of Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclodecaoxid (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleukin), ZADAXIN® (thymalfasin), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) và các chất tương tự.

Các dạng cải biến đáp ứng sinh học là các chất mà cải biến các cơ chế bảo vệ của các sinh vật sống hoặc các đáp ứng sinh học, như khả năng sống sót, phát triển hoặc biệt hóa của các tế bào mô để chúng có 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 arabinosid C), cytosin arabinosid, doxifluridin, FLUDARA® (fludarabin), 5-FU (5-fluorouracil), floxuridin, GEMZAR® (gemcitabin), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triacetyluridin troxacitabin) và các chất tương tự.

Các chất tương tự purin bao gồm LANVIS® (thioguanin) và PURI-NETHOL® (mercaptopurin).

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 các chất tương tự.

Các chất ức chế ubiquitin ligaza bao gồm các chất ức chế MDM2, như các nutlin, các chất ức chế NEDD8 như MLN4924 và các chất tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng làm các chất gây cảm thụ bức xạ mà gia tăng hiệu quả của liệu pháp xạ trị. Ví dụ về liệu pháp xạ trị bao gồm liệu pháp xạ trị chùm tia ngoài, liệu pháp xạ trị từ xa, liệu pháp xạ trị gần và liệu pháp xạ trị nguồn kín, không kín và các liệu pháp tương tự.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với các chất điều trị hóa học khác như ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (chất ức chế farnesyl transferaza), ADVEXIN® (văcxin 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 (văcxin), CEAVAC® (văcxin ung thư), CELEUK® (celmoleukin), CEPLENE® (histamin dihydroclorua), CERVARIX® (văcxin virut papilloma ở người), CHOP® (C: CYTOXAN® (cyclophosphamid); H: ADRIAMYCIN® (hydroxydoxorubicin); O: Vincristin (ONCOVIN®); P: prednison), CYPAT™ (cyproteron axetat), combrestatin A4P, DAB(389)EGF (các vùng xúc tác và chuyển vị của độc tố bạch cầu được dung hợp qua liên kết His-Ala với yếu tố tăng trưởng biểu bì người) hoặc TransMID-107R™ (độc tố bạch cầu), dacarbazin, dactinomycin, axit 5,6-dimethylxanthenon-4-acetic (DMXAA), eniluracil, EVIZON™ (squalamin lactat), DIMERICINE® (thuốc xức dạng liposom T4N5), discodermolid, DX-8951f (exatecan mesylat), enzastaurin, EPO906 (epithilon B), GARDASIL® (văcxin tái tổ hợp virut papilloma thể tứ trị của người (các typ 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (văcxin liên hợp gangliosid), GVAX® (văcxin ung thư tuyến tiền liệt), halofuginon, histerelin, hydroxycarbamid, axit ibandronic, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), ngoại độc tố IL-13-pseudomonas, interferon-α, interferon-γ, JUNOVAN™ hoặc MEPACT™ (mifamurtid), lonafarnib, 5,10-metylentetrahydrofolat, miltefosin (hexadexylphosphocholin), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexat glucuronat), NIPENT® (pentostatin), ONCONASE® (enzym ribonucleaza), ONCOPHAGE® (điều trị văcxin u hắc sắc tố), ONCOVAX® (văcxin IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (thuốc tế bào trên cơ sở kháng thể), OVAREX® MAb (kháng thể đơn dòng của chuột), paclitaxel, PANDIMEX™ (aglycon saponin từ nhân sâm chứa 20(S)protopanaxadiol (aPPD) và 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (văcxin ung thư nghiên cứu), pegaspargaza, PEG Interferon A, phenoxodiol, procarbazin, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomid), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotid), SORIATANE® (acitretin),

staurosporin (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroten), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamid, TLK286), temilifen, TEMODAR® (temozolomid), tesmilifen, thalidomid, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (2-amino-3,4-dihydro-6-metyl-4-oxo-5-(4-pyridylthio)quinazolin dihydroclorua), TNFERADE™ (adenovector: chất mang ADN chứa gen cho yếu tố hoại tử khối u-α), TRACLEER® hoặc ZAVESCA® (bosentan), tretinoin (Retin-A), tetrandrin, TRISENOX® (arsen trioxid), VIRULIZIN®, ukrain (dẫn xuất của các alkaloit từ cây Hoàng Liên), vitaxin (kháng thể kháng alphavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolini), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedin), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxan), ZOMETA® (axit zolendronic), zorubixin và các chất tương tự.

Dữ liệu

Việc xác định tính hữu dụng của hợp chất có công thức (I) để làm chất liên kết và chất ức chế đối với các protein chống gây chết tế bào theo chương trình Bcl-2 được thực hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm chuyển hóa năng lượng cộng hưởng huỳnh quang được phân giải theo thời gian (Time Resolved-Fluorescence Resonance Energy Transfer: TR-FRET). Các kháng thể Tb-anti-GST được mua từ Invitrogen (Catalog No. PV4216).

Tổng hợp mẫu thử

Tất cả các chất phản ứng được sử dụng như là được mua từ nhà cung cấp trừ khi có quy định khác. Các chất phản ứng tổng hợp peptit bao gồm diisopropyletylamin (DIEA), diclometan (DCM), N-metylpyrolidon (NMP), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU), N-hydroxybenzotriazol (HOBt) và piperidin được mua từ Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA hoặc American Bioanalytical, Natick, MA. Các hộp axit amin 9-florenylmetyloxycacbonyl (Fluorenylmethyloxycacbonyl: Fmoc) được nạp trước (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) được mua từ ABI hoặc Anaspec, San Jose, CA. Nhựa tổng hợp peptit

(nhựa Fmoc-Rink amit MBHA) và Fmoc-Lys(Mtt)-OH được mua từ Novabiochem, San Diego, CA. Một chất đồng phân riêng rẽ của este 6-carboxyfloresxein sucxinimidyl (6-FAM-NHS) được mua từ Anaspec. Axit trifloaxetic (TFA) được mua từ Oakwood Products, West Columbia, SC. Thioanisol, phenol, triisopropylsilan (TIS), 3,6-dioxa-1,8-octandithiol (DODT) và isopropanol được mua từ Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Phổ khối ion hóa giải hấp bằng laze được hỗ trợ bằng cơ chất (Matrix-assisted laser desorption ionization mass-spectra: MALDI-MS) được ghi trên thiết bị Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Phổ khối phun điện tử (ESI-MS: Electrospray mass-spectra) được ghi trên thiết bị Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) ở cả hai phương thức ion âm và ion dương.

Quy trình chung để tổng hợp peptit pha rắn (Solid-Phase Peptide Synthesis: SPPS)

Các peptit được tổng hợp với, nhiều nhất là, 250µmol nhựa/bình Wang được nạp trước trên bộ tổng hợp peptit ABI 433A sử dụng các chu trình kết hợp Fastmoc™ cỡ 250µmol. Các hộp được nạp trước chứa 1mmol Fmoc-axit amin tiêu chuẩn, ngoại trừ vị trí liên kết của nhóm huỳnh quang, trong đó 1mmol Fmoc-Lys(Mtt)-OH được đặt trong hộp, được sử dụng với sự giám sát phản hồi về độ dẫn. Việc axetyl hóa đầu tận cùng N được thực hiện bằng cách sử dụng 1mmol axit axetic trong hộp trong các điều kiện kết hợp chuẩn.

Loại bỏ 4-Metyltrityl (Mtt) ra khỏi Lysin

Nhựa trong bộ tổng hợp được rửa ba lần bằng diclometan và giữ ẩm. 150 mL hỗn hợp diclometan:triisopropylsilan:axit trifloaxetic 95:4:1 được cho chảy qua đệm nhựa trong 30 phút. Hỗn hợp này chuyển sang màu vàng sẫm sau đó phai màu đến màu vàng nhạt. 100mL N,N-dimetylformamit được cho chảy qua đệm này trong 15 phút. Sau đó nhựa này được rửa ba lần bằng N,N-dimetylformamit và lọc. Thử nghiệm ninhydrin thể hiện tín hiệu mạnh đối với amin bậc nhất.

Đánh dấu nhựa bằng 6-carboxyfloresxein-NHS (6-FAM-NHS)

Nhựa này được xử lý bằng 2 đương lượng 6-FAM-NHS trong 1% DIEA/N,N-dimetylformamit và khuấy hoặc lắc ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Khi hoàn thành, nhựa này được làm ráo nước, rửa ba lần bằng N,N-dimetylformamit, ba lần bằng (1× DCM và 1× metanol) và làm khô để thu được nhựa màu da cam, nhựa này âm tính trong thử nghiệm ninhydrin.

Quy trình chung để tách và khử bảo vệ peptit liên kết nhựa

Các peptit được tách từ nhựa bằng cách lắc trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường trong hỗn hợp tách chứa 80% TFA, 5% nước, 5% thioanisol, 5% phenol, 2,5% TIS, và 2,5% EDT (1mL/0,1g nhựa). Nhựa này được loại bỏ bằng cách lọc và dội rửa hai lần bằng TFA. TFA được làm bay hơi từ dịch lọc, và sản phẩm được kết tủa bằng ete (10mL/0,1g nhựa), thu hồi bằng cách ly tâm, rửa hai lần bằng ete (10mL/0,1g nhựa) và làm khô để thu được peptit thô.

Quy trình chung để tinh chế peptit

Các peptit thô được tinh chế trên hệ HPLC điều chế Gilson chạy phần mềm phân tích Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) trên cột nén xuyên tâm chứa hai đoạn 25 × 100mm được nhồi bằng các hạt C18 15µm Delta-Pak™ với kích cỡ lỗ là 100Å và rửa giải bằng một trong các phương pháp gradien được liệt kê dưới đây. 1-2ml dung dịch peptit thô (10mg/mL trong 90% DMSO/nước) được tinh chế trên mỗi lần tiêm. Các đỉnh chứa sản phẩm từ mỗi lần chạy được gom lại và làm đông khô. Tất cả các lần chạy điều chế được chạy ở tốc độ 20mL/phút với các dung môi rửa giải là dung dịch đệm A: 0,1% TFA-nước và dung dịch đệm B: axetonitril.

Quy trình chung đối với HPLC phân tích

HPLC phân tích được thực hiện trên hệ thống 1200 dãy Hewlett-Packard với bộ dò mảng điôt và bộ dò huỳnh quang Hewlett-Packard 1046A chạy phần mềm HPLC 3D ChemStation phiên bản A.03.04 (Hewlett-Packard. Palo Alto, CA) trên cột YMC 4,6 × 250mm được nhồi các hạt ODS-AQ 5µm với kích cỡ lỗ 120Å và được rửa giải bằng một trong số các phương pháp gradien được liệt kê dưới đây sau khi làm cân bằng sơ bộ ở điều kiện ban đầu trong 7 phút. Các dung môi rửa giải là dung dịch đệm A: 0,1% TFA-nước và dung dịch đệm B: axetonitril. Tốc độ dòng đối với tất cả các là 1mL/phút.

F-Bak: Mẫu thử peptit Axetyl-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO: 2)INR-NH_2

Nhựa Fmoc-Rink amit MBHA được kéo dài bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp peptit chung để tạo ra peptit liên kết nhựa được bảo vệ (1,020g). Nhóm Mtt được loại bỏ, đánh dấu bằng 6-FAM-NHS và tách ra và khử bảo vệ như được mô tả trên đây

để thu được sản phẩm thô ở dạng chất rắn màu da cam (0,37g). Sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC pha đảo (RP-HPLC). Các phân đoạn cắt đỉnh chính được thử nghiệm bằng RP-HPLC phân tích, và các phân đoạn tinh khiết được tách ra và làm đông khô, với đỉnh chính tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,0802g) ở dạng chất rắn màu vàng; MALDI-MS m/z = 2137,1 [$(M+H)^+$].

Cách tổng hợp khác đối với mẫu thử peptit F-Bak: Axetyl-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO:2)INR-NH_2

Peptit được bảo vệ được đưa lên 0,25mmol nhựa Fmoc-Rink amit MBHA (Novabiochem) trên bộ tổng hợp peptit tự động Applied Biosystems 433A chạy các chu trình kết hợp Fastmoc™ sử dụng các hộp được nạp trước 1mmol axit amin, ngoại trừ lysin được đánh dấu floresxein(6-FAM), trong đó 1mmol Fmoc-Lys(4-metyltrityl) được cân vào hộp. Nhóm axetyl đầu tận cùng N được kết hợp bằng cách cho 1mmol axit axetic vào trong hộp và kết hợp như được mô tả trên đây. Việc loại bỏ chọn lọc nhóm 4-metyltrityl được thực hiện bằng cách cho dung dịch DCM:TIS:TFA 95:4:1 (thể tích/thể tích/thể tích) chảy qua nhựa trong 15 phút, sau đó làm dừng bằng dòng dimetylformamit. Chất đồng phân duy nhất 6-carboxyfloresxein-NHS được cho phản ứng với mạch bên lysin trong 1% DIEA trong N,N-dimetylformamit và xác nhận sự hoàn thành bằng cách dùng thử nghiệm ninhydrin. Peptit này được tách ra khỏi nhựa và các mạch bên được khử bảo vệ bằng cách xử lý với hỗn hợp TFA/nước/phenol/ thioanisol/triisopropylsilan:3,6-dioxa-1,8-octandithiol tỷ lệ 80:5:5:5:2,5:2,5 (thể tích/thể tích/thể tích/thể tích/thể tích/thể tích), và peptit thô được thu hồi bằng cách kết tủa với dietyl ete. Peptit thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo, và độ tinh khiết và tính đồng nhất của nó được xác nhận bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo phân tích và phổ khối ion hóa giải hấp bằng laze được hỗ trợ bằng cơ chất (m/z = 2137,1 ($(M+H)^+$)).

Thử nghiệm chuyển hóa năng lượng cộng hưởng huỳnh quang được phân giải theo thời gian (TR-FRET)

Các hợp chất đại diện được pha loãng theo dãy trong dimetyl sulfoxit (DMSO) bắt đầu ở nồng độ 50µM (2× nồng độ ban đầu; 10% DMSO) và 10µL được chuyển vào đĩa 384 lỗ. Sau đó 10µL hỗn hợp protein/mẫu thử/kháng thể được bổ sung vào mỗi lỗ ở nồng độ cuối được liệt kê trong bảng 1. Sau đó các mẫu được trộn trên máy

lắc trong 1 phút và ủ thêm 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Đối với mỗi thử nghiệm, mẫu thử/kháng thể và protein/mẫu thử/kháng thể được đưa vào trên mỗi đĩa thử nghiệm lần lượt như là đối chứng âm tính và đối chứng dương tính. Mức huỳnh quang được xác định trên Envision (Perkin Elmer) sử dụng bộ lọc kích thích 340/35nm và các bộ lọc phát xạ 520/525 (F-Bak peptit) và bộ lọc phát xạ 495/510nm (kháng thể kháng histidin được đánh dấu Tb). Các hằng số ức chế (Ki) được thể hiện trên bảng 2 dưới đây và 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 1, Protein, mẫu thử và kháng thể được sử dụng cho các thử nghiệm TR-FRET

Protein	Mẫu thử	Protein (nM)	Mẫu thử (nM)	Kháng thể	Kháng thể (nM)
GST-Bcl-2	Mẫu thử Peptit F-Bak Axetyl-(SEQ ID NO: 1 GQVGRQLAIIGDK(6-FAM) SEQ ID NO: 2 INR-amit)	1	100	Tb-anti-GST	1

6-FAM = 6- carboxyfloresxein.; Tb = tebi; GST = glutathion S-transferaza

Sau đó các mẫu được trộn trên máy lắc trong 1 phút và ủ thêm 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Đối với mỗi thử nghiệm, mẫu thử/kháng thể và protein/mẫu thử/kháng thể được đưa vào trên mỗi đĩa thử nghiệm lần lượt như là đối chứng âm tính và đối chứng dương tính. Mức huỳnh quang được xác định trên Envision (Perkin Elmer) sử dụng bộ lọc kích thích 340/35nm và các bộ lọc phát xạ 520/525 (F-Bak peptit) và 495/510nm (kháng thể kháng histidin được đánh dấu Tb).

Các hằng số ức chế (K_i) cho các hợp chất theo sáng chế được thể hiện trên bảng 2 dưới đây. Khi K_i của hợp chất được thể hiện là ">" (lớn hơn) trị số nhất định thì có nghĩa là trị số ái lực liên kết là lớn hơn các giới hạn phát hiện được của thử nghiệm được sử dụng. Khi K_i của hợp chất được thể hiện là "<" (nhỏ hơn) trị số nhất định thì có nghĩa là trị số ái lực liên kết thấp hơn giới hạn phát hiện của thử nghiệm được sử dụng.

Bảng 2, TR-FRET Ki liên kết Bcl-2 (μM)

Ví dụ số	TR-FRET Ki liên kết Bcl-2 (μM)	Ví dụ số	TR-FRET Ki liên kết Bcl-2 (μM)
1	0,008354	207	0,000074
2	0,031467	208	0,000261
3	0,000827	209	<0,000010
4	0,002474	210	0,00002
5	0,000746	211	0,001338
6	0,000787	212	0,000375
7	0,002592	213	0,000031
8	0,003451	214	0,000221
9	0,000754	215	0,002954
10	0,00072	216	0,000027
11	0,000171	217	0,000174
12	0,000331	218	0,000175
13	0,001621	219	0,014857
14	0,000079	220	0,000127
15	0,000586	221	0,000227
16	0,003039	222	>1,195000
17	0,005578	223	0,010911
18	0,002487	224	0,005603
19	0,001679	225	0,003283
20	0,003965	226	0,007586
21	0,014054	227	0,000174
22	0,005455	229	0,001085
23	0,00827	230	0,002833
24	0,014984	231	0,036946
25	0,001501	232	0,001047
26	0,000511	233	0,000037
27	0,002212	234	0,000099
28	0,001326	235	0,000039
29	0,000903	236	0,000071
30	0,000071	237	0,000197
31	0,002007	238	0,000124
32	0,001584	239	0,000105
33	0,007173	240	0,000912

34	0,000049	241	0,000141
35	0,000022	242	0,000092
36	0,00007	243	0,000069
37	0,000005	244	0,001734
38	0,000013	245	0,00048
39	0,000019	246	0,000065
40	0,000019	247	0,000039
41	0,000027	248	0,000051
42	0,00003	249	0,000168
43	0,000034	250	0,000672
44	0,000036	251	0,000435
45	0,000047	252	0,001147
46	0,000047	253	0,00005
47	0,00005	254	0,000119
48	0,000053	255	0,007013
49	0,000062	256	0,000105
50	0,000062	257	0,000097
51	0,000066	258	0,000083
52	0,000072	259	0,000165
53	0,000077	260	0,011834
54	0,000082	261	0,000186
55	0,00009	262	0,000276
56	0,000106	263	0,00011
57	0,000147	264	0,000068
58	0,000155	265	0,000363
59	0,000184	266	0,00081
60	0,000187	267	0,028426
61	0,00022	268	0,000042
62	0,000227	269	0,000469
63	0,000438	270	>1,195000
64	0,000458	271	0,001908
65	0,00052	272	0,00124
66	0,000592	273	0,000516
67	0,000807	274	0,000936
68	0,005934	275	0,000081
69	0,008246	276	0,000199
70	0,020421	277	0,000017

71	0,031597	278	0,039967
72	0,031666	279	0,001703
73	0,03226	280	0,00755
74	0,18943	281	0,000111
75	0,076832	282	0,001012
76	0,2395	283	0,01721
77	0,45052	284	0,079348
78	>1,195000	285	0,000037
79	0,099826	286	0,003181
80	0,14872	287	0,000131
81	0,031048	288	0,000017
82	0,51156	289	<0,000010
83	>1,195000	290	0,000251
84	0,013654	291	0,000273
85	0,005626	292	0,000191
86	0,005263	293	0,000233
87	0,26427	294	0,000127
88	>1,195000	295	0,000077
89	0,006111	296	<0,000010
90	0,010626	297	<0,000010
91	>1,195000	298	0,000054
92	0,002569	299	0,051687
93	0,01683	300	0,013659
94	0,56121	301	0,000113
95	0,000428	302	<0,000010
96	>1,195000	303	0,000092
97	0,14659	304	0,000822
98	0,000959	305	0,000146
99	0,071364	306	0,000671
100	0,11299	307	0,000524
101	0,6695	308	0,00004
102	0,043518	309	0,00069
103	0,006755	310	0,000155
104	0,002321	311	0,000185
105	0,003567	312	0,000531
106	0,21452	313	<0,000010
107	0,000331	314	0,003094

108	nd	315	0,004555
109	0,000237	316	0,000058
110	0,000039	317	0,000205
111	0,01744	318	<0,000010
112	0,000042	319	0,000198
113	0,000032	320	0,000028
114	0,000036	321	0,000029
115	0,000042	322	0,00453
116	0,000123	323	0,003484
117	0,000072	324	<0,000010
118	0,000151	325	0,000183
119	0,000156	326	0,000037
120	0,000214	327	0,000212
121	0,000081	328	0,000068
122	<0,000001	329	0,000108
123	0,00011	330	<0,000010
124	0,000033	331	0,000238
125	0,000075	332	0,000034
126	0,000068	333	0,000107
127	0,00003	334	0,000197
128	0,000064	335	<0,000010
129	0,000107	336	<0,000010
130	0,000067	337	0,000049
131	0,000066	338	<0,000010
132	0,000211	339	0,000057
133	0,000055	340	0,000385
134	0,000181	341	0,000017
135	0,000068	342	0,003340
136	0,000177	343	0,000009
137	0,000021	344	0,000042
138	0,000016	345	0,000005
139	0,000125	346	< 0,000010
140	0,000223	347	0,000377
141	0,000482	348	0,003779
142	0,000071	349	0,000019
143	0,000053	350	< 0,000010
144	0,000028	351	0,002843

145	0,000057	352	0,000079
146	0,00004	353	0,000016
147	0,000127	354	0,000114
148	0,000106	355	0,009567
149	0,00003	356	0,002822
150	0,000759	357	0,000177
151	0,006935	358	0,000062
152	0,018589	359	0,000110
154	0,000012	360	0,000050
155	0,000062	361	0,000015
156	0,000035	362	0,000033
157	0,00072	363	< 0,000010
158	0,000619	364	0,000014
159	0,000526	365	0,004551
160	0,000028	366	0,006052
161	0,000031	367	0,000012
162	0,000048	368	< 0,000010
163	0,000686	369	0,000014
164	0,000056	370	< 0,000010
165	0,00012	371	< 0,000010
166	0,000082	372	0,014978
167	0,001345	373	1,195000
168	0,028343	374	0,005337
169	0,000498	375	0,327810
170	0,000036	376	0,057705
171	0,000066	377	0,002323
172	0,000549	378	< 0,000010
173	0,000019	379	0,017948
174	0,000037	380	0,008274
175	0,000046	381	0,000020
176	0,00024	382	0,000114
177	0,000037	383	0,427490
178	0,000175	384	0,006233
179	0,000036	385	0,049293
180	0,000112	386	< 0,000010
181	0,000119	387	< 0,000010
182	0,000172	388	0,000020

183	0,00253	389	< 0,000010
184	0,000155	390	< 0,000010
185	0,000083	391	< 0,000010
186	0,000035	392	< 0,000010
187	0,000054	393	< 0,000010
188	0,000073	394	0,000018
189	0,000036	395	0,000077
190	0,000077	396	< 0,000010
191	0,000552	397	0,000137
192	0,000024	398	0,000175
193	0,000064	399	< 0,000010
194	0,000317	400	0,000082
195	0,000684	401	0,000035
197	0,00022	402	0,000039
198	<0,000010	403	0,002136
199	0,000244	404	0,000069
200	0,000081	405	0,000354
201	0,00001	406	0,000166
202	0,020043	407	0,000946
203	0,000084	408	0,001160
204	0,000075	409	0,000686
205	0,000153	410	< 0,000010
206	0,000037	411	0,021291

Hằng số ức chế (K_i) là hằng số phân ly của phức hợp enzym-chất ức chế hoặc phức hợp protein/phân tử nhỏ, trong đó phân tử nhỏ ức chế liên kết của một protein với protein khác. Do đó trị số K_i lớn thể hiện là ái lực liên kết thấp và trị số K_i nhỏ thể hiện là ái lực liên kết cao.

Dữ liệu trong bảng 2 thể hiện các hằng số ức chế đối với sự ức chế giữa mẫu thử peptit Bak BH3 và Bcl-2 protein và cho thấy rằng các hợp chất theo sáng chế có ái lực liên kết cao đối với protein chống gây chết tế bào theo chương trình Bcl-2. Do đó, các hợp chất này được cho là hữu dụng để điều trị các bệnh mà có sự biểu hiện của protein chống gây chết tế bào theo chương trình Bcl-2.

Vì hợp chất có công thức (I) liên kết với Bcl-2 nên chúng được cho là cũng hữu dụng để làm chất kết dính với các protein chống gây chết tế bào theo chương trình có

tính đồng đẳng về cấu trúc gần với Bcl-2, ví dụ như, các protein chống gây chết tế bào theo chương trình Bcl-X_L, Bcl-w, Mcl-1 và Bfl-1/A1.

Sự liên quan của các protein Bcl-2 trong bệnh ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư tủy xương, ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lympho mãn tính, ung thư kết trực tràng, ung thư thực quản, ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u nang bạch huyết, các dạng bạch huyết ác tính có nguồn gốc từ tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, 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 lympho mãn tính, u tủy, ung thư tuyến tiền liệt ung thư lách, và các bệnh tương tự được đề cập đến trong đơn PCT số US 2004/36770, với số công bố quốc tế là WO 2005/049593, và đơn PCT số US 2004/37911, với số công bố quốc tế là WO 2005/024636.

Sự liên quan của các protein Bcl-2 trong các bệnh miễn dịch và tự miễn được đề cập trong Current Allergy and 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 liên quan của các protein Bcl-2 trong bệnh viêm khớp được đề cập trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 60/988,479.

Sự liên quan của các protein Bcl-2 trong việc thải ghép tủy xương được đề cập trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 11/941,196.

Sự biểu hiện quá mức của các protein Bcl-2 có liên quan đến sự kháng liệu pháp hóa học, tác động lâm sàng, diễn tiến của bệnh, tiên lượng bệnh nói chung hoặc kết hợp của chúng ở nhiều bệnh ung thư và các rối loạn của hệ miễn dịch. Các bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các loại khối u huyết và rắn như u thần kinh thính giác, bệnh bạch cầu cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (bệnh bạch cầu đơn nhân to, bệnh bạch cầu nguyên tủy bào, ung thư tuyến, ung thư mạch (angiosarcoma), u tế bào hình sao, bệnh bạch cầu dạng tủy đơn nhân và bệnh bạch cầu thể 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 với thụ thể estrogen), caxinom phế quản, u lymphô Burkitt, ung thư cổ tử cung, sacôm sụn, u nguyên sống, ung thư nhau, bệnh bạch cầu

mãn tính, bệnh bạch cầu lympho mãn tính, bệnh bạch cầu tủy bào (bạch cầu hạt) mãn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính, ung thư ruột kết, ung thư kết trực tràng, u sọ hầu, caxinom u tuyến, các thay đổi rối loạn tăng sinh (loạn sản và dị sản), caxinom phôi, ung thư áo niêm mạc tử cung, sacôm nội mô, u tế bào màng não thất, ung thư biểu mô, bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu-nguyên tủy bào, ung thư thực quản, ung thư vú dương tính với 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 tế bào nuôi liên quan đến thai nghén (gestational trophobalstic disease), u nguyên bào đệm, ung thư đầu và cổ, bệnh chuỗi nặng (heavy chain disease), u nguyên bào mạch máu, u gan, ung thư tế bào gan, ung thư tuyến tiền liệt không nhạy với hormon, sacôm cơ trơn, sacôm mỡ, ung thư phổi (bao gồm ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào không nhỏ), sacôm nội mô bạch huyết, sacôm bạch huyết, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u lymphô (u lymphô, bao gồm u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, u nang bạch huyết, u lymphô Hodgkin và u lymphô không Hodgkin), các khối u ác tính và các rối loạn tăng sinh quá mức của bàng quang, vú, ruột kết, phổi, buồng trứng, tuyến tụy, tuyến tiền liệt, da và tử cung, các dạng bạch huyết ác tính có nguồn gốc từ tế bào T hoặc tế bào B, bệnh bạch cầu, caxinom tủy, u nguyên bào tủy, u hắc sắc tố, u màng não, u trung biểu mô, đa u 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 sinh xương, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến hình nhú, caxinom 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) không nhạy với hormon), ung thư trực tràng, caxinom tế bào thận, u nguyên bào võng mạc, sacôm cơ vân, sacôm, caxinom tuyến bã, u tinh seminom, ung thư da, caxinom phổi tế bào nhỏ, các khối u rắn (caxinom và sacôm), ung thư dạ dày, caxinom tế bào 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, các khối u tinh hoàn, ung thư tử cung, khối u Wilms và các bệnh tương tự.

Hợp chất có công thức (I) cũng được cho là ức chế sự phát triển của các tế bào biểu hiện các protein Bcl-2 có nguồn gốc từ bệnh ung thư thuộc nhi khoa hoặc từ khối u bao gồm sacôm cơ vân phôi, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính nhi khoa, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính nhi khoa, sacôm cơ vân hình nang nhi khoa, u tế bào

màng não thất thoái biến nhi khoa, u lymphô tế bào lớn thoái biến nhi khoa, u nguyên bào tủy thoái biến nhi khoa, u quái/u hình gậy không điển hình nhi khoa ở hệ thần kinh trung ương, bệnh bạch cầu cấp tính biphenotip nhi khoa, u lymphô Burkitts nhi khoa, các bệnh ung thư nhi khoa thuộc họ khối u Ewing như các khối u thần kinh ngoại bì nguyên phát, khối u Wilm thoái biến lan tỏa nhi khoa, khối u Wilm ở mô có lợi nhi khoa, u nguyên bào đệm nhi khoa, u nguyên bào tủy nhi khoa, u nguyên bào thần kinh nhi khoa, bệnh bạch cầu tủy bào có nguồn gốc từ u nguyên bào thần kinh nhi khoa, các bệnh ung thư tiền tế bào B nhi khoa (như bệnh bạch cầu), sacom xương nhi khoa, khối u hình gậy ở thận nhi khoa, sacôm cơ vân nhi khoa, và các bệnh ung thư tế bào T nhi khoa như u lymphô và ung thư da và các bệnh tương tự.

Các rối loạn tự miễn bao gồm hội chứng bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải (acquired immunodeficiency disease syndrome: AIDS), hội chứng tăng sinh mô bạch huyết tự miễn, thiếu máu tan huyết, các bệnh viêm, và chứng giảm lượng tiểu cầu, bệnh miễn dịch cấp hoặc mãn tính kết hợp với sự ghép bộ phận, bệnh Addison, các bệnh dị ứng, bệnh rụng tóc, bệnh rụng tóc từng vùng, bệnh vữa động mạch/xơ cứng động mạch, vữa xơ động mạch, bệnh viêm khớp (bao gồm viêm xương khớp, bệnh viêm khớp mãn tính ở tuổi vị thành niên, bệnh viêm khớp do nhiễm khuẩn, bệnh viêm khớp Lyme, bệnh viêm khớp vảy nến và bệnh viêm khớp do phản ứng), bệnh bọng nước tự miễn, bệnh beta-lipoprotein huyết (abetalipoprotemia), các bệnh liên quan đến sự suy giảm miễn dịch mắc phải, bệnh miễn dịch cấp kết hợp với sự cấy ghép bộ phận, chứng xanh tím đầu chi mắc phải, các quá trình nhiễm khuẩn hoặc nhiễm ký sinh trùng cấp và mãn tính, viêm tụy cấp, suy thận cấp, bệnh thấp khớp cấp, viêm tủy ngang cấp, ung thư tuyến, ngoại tâm thu nhĩ (aerial ectopic beats), hội chứng suy hô hấp (cấp) ở người trưởng thành, phức hệ sa sút trí tuệ AIDS, xơ gan do rượu, tổn thương gan do rượu, viêm gan do rượu, viêm kết mạc dị ứng, viêm da tiếp xúc dị ứng, viêm mũi dị ứng, dị ứng và hen, hiện tượng thải ghép, thiếu hụt alpha-l-antitrypsin, bệnh Alzheimer, xơ cứng cột bên teo cơ, thiếu máu, đau thắt ngực, bệnh phổi kết hợp với viêm đốt sống dạng thấp, thoái hóa tế bào sừng trước của tủy sống, gây độc tế bào qua trung gian kháng thể, hội chứng kháng phospholipit, các phản ứng quá mẫn kháng thụ thể, phình mạch ngoại biên và phình động mạch chủ, sự chia cắt động mạch chủ, chứng tăng huyết áp động mạch, xơ cứng động mạch, rò động tĩnh mạch, bệnh khớp, suy nhược, hen, chứng mất điều vận, tình trạng dị ứng, rung tâm nhĩ (kéo dài hoặc kịch

phát), cuồng động tâm nhĩ, phong bế tâm nhĩ thất, teo giảm năng tuyến giáp tự miễn, thiếu máu tan huyết tự miễn, viêm gan tự miễn, viêm gan tự miễn typ 1 (viêm gan tự miễn cổ điển hoặc viêm gan lupoid), giảm glucoza huyết tự miễn, giảm bạch cầu trung tính tự miễn, giảm lượng tiểu cầu tự miễn, bệnh tuyến giáp tự miễn, u lymphô tế bào B, thải ghép xương, thải ghép tủy xương (bone marrow transplant: BMT), bệnh viêm tắc nghẽn tiểu phế quản, phong bế bó nhánh, bỏng, chứng suy mòn, loạn nhịp tim, hội chứng loạn chức năng tim (cardiac stun syndrome), các khối u ở tim, bệnh cơ tim, đáp ứng viêm tim phổi nhân tạo (cardiopulmonary bypass inflammation response), thải ghép sụn, thoái hóa vỏ tiểu não, các rối loạn tiểu não, nhịp tim nhanh nhĩ nhiều ổ hoặc hỗn loạn, các rối loạn kết hợp với liệu pháp hóa học, bệnh nhiễm Chlamydia, ứ mật, chứng nghiện rượu mãn tính, viêm gan hoạt động mãn tính, hội chứng mệt mỏi mãn tính, bệnh miễn dịch mãn tính kết hợp với sự ghép cơ quan, bệnh viêm phổi ưa eosin mãn tính, các bệnh viêm mãn tính, bệnh nhiễm nấm Candida lên niêm mạc da mãn tính, bệnh phổi bị tắc nghẽn mãn tính (chronic obstructive pulmonary disease: COPD), chứng nhiễm độc salixylat mãn tính, suy giảm miễn dịch thay đổi thông thường kết trực tràng (colorectal common varied immunodeficiency (giảm gama globulin – huyết thay đổi thông thường: common variable hypogammaglobulinaemia), viêm kết mạc, bệnh phổi kẽ kết hợp với bệnh mô liên kết, viêm da tiếp xúc, thiếu máu tan huyết dương tính Coombs, bệnh tim phổi, bệnh Creutzfeldt-Jakob, viêm gan tự miễn không rõ nguyên nhân, viêm phế nang xơ hóa không rõ nguyên nhân, nhiễm khuẩn âm tính với môi trường cấy, xơ nang, các rối loạn kết hợp với liệu pháp xytokin, bệnh Crohn, sa sút trí tuệ do chấn thương não, bệnh hủy myelin, sốt xuất huyết đanga, viêm da, bệnh viêm da cứng bì, các tình trạng bệnh ngoài da, bệnh phổi kết hợp với viêm da cơ/viêm đa cơ, bệnh đái tháo đường, bệnh xơ cứng động mạch đái tháo đường, bệnh tiểu đường, bệnh thể Lewy lan tỏa, bệnh giãn cơ tim, bệnh giãn cơ tim sung huyết, bệnh luput ban đỏ hình đĩa, các rối loạn của hạch cơ bản, hiện tượng đông tắc mạch rải rác, hội chứng Down ở tuổi trung niên, bệnh phổi kẽ do thuốc, viêm gan do thuốc, các rối loạn vận động do thuốc gây ra bởi các thuốc phong bế dopamin CNS, bởi các thụ thể, bởi sự nhạy với thuốc, bệnh eczema, viêm não tủy, viêm màng trong tim, bệnh nội tiết, viêm màng hoạt dịch ruột, viêm nắp thanh quản, bệnh nhiễm virut Epstein-Barr, chứng đỏ đau đầu chi, các rối loạn tiểu não và ngoài bó tháp, hội chứng thực bào máu gia đình (familial hematophagocytic lymphohistiocytosis), thải ghép tuyến ức bào thai,

chứng mất điều vận Friedreich, các rối loạn động mạch ngoại vi chức năng, vô sinh ở nữ giới, xơ hóa, bệnh phổi bị xơ hóa, nhiễm độc nấm, hoại thư sinh hơi, loét dạ dày, viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm cầu thận, viêm thận tiểu cầu, hội chứng Goodpasture, giảm năng tuyến giáp tự miễn có bướu cổ (bệnh Hashimoto), bệnh viêm khớp thống phong, thải ghép cơ quan hoặc mô bất kỳ, nhiễm khuẩn gram âm, nhiễm khuẩn gram dương, u hạt do các sinh vật nội bào, nhiễm streptococci nhóm B (group B streptococci: GBS), bệnh Grave, bệnh phổi kết hợp với chứng nhiễm hemosideri, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh Hallerrorden-Spatz, viêm tuyến giáp Hashimoto, cảm mạo, thải ghép tim, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, bệnh huyết học ác tính (bệnh bạch cầu và u lymphô), thiếu máu tan huyết, hội chứng urê huyết tan máu/ban xuất huyết giảm tiểu cầu tan huyết khối, xuất huyết, nổi ban xuất huyết Henoch-Schoenlein, viêm gan A, viêm gan B, viêm gan C, nhiễm HIV/bệnh thần kinh HIV, bệnh Hodgkin, giảm năng tuyến cận giáp, chứng múa giật Huntington, rối loạn tăng vận động, các phản ứng quá mẫn, viêm phổi quá mẫn, tăng năng tuyến giáp, các rối loạn giảm năng vận động, đánh giá trục dưới đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận (hypothalamic-pituitary-adrenal axis evaluation), bệnh Addison tự phát, sự giảm bạch cầu tự phát, xơ hóa phổi tự phát, giảm lượng tiểu cầu tự phát, bệnh gan đặc ứng, teo cơ gai sống ở trẻ em, các bệnh nhiễm trùng, chứng viêm của động mạch chủ, bệnh viêm ruột, bệnh tiểu đường phụ thuộc insulin, viêm phổi kẽ, viêm mống mắt-thể mi/viêm màng mạch nho/viêm dây thần kinh quang học, tổn thương thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, thiếu máu ác tính ở trẻ vị thành niên, bệnh viêm khớp dạng thấp ở trẻ vị thành niên, teo cơ gai sống ở trẻ vị thành niên, sacôm Kaposi , bệnh Kawasaki, thải ghép thận, bệnh nhiễm khuẩn legionella, bệnh Leishmania, bệnh phong, thương tổn của hệ vỏ não-tủy sống, bệnh IgA tuyến tính, tăng lipit huyết, thải ghép gan, bệnh Lyme, phù bạch huyết, bệnh phổi thâm nhiễm bạch huyết bào, bệnh sốt rét, vô sinh nam giới tự phát hoặc NOS, chứng mô bào huyết ác tính, u hắc sắc tố ác tính, viêm màng não, màng não cầu huyết, viêm mạch vi mô của thận, chứng đau nhức nửa đầu, rối loạn ty lạp thể đa hệ, bệnh mô liên kết tổng hợp, bệnh phổi kết hợp với bệnh mô liên kết tổng hợp, tăng globulin miễn dịch đơn dòng (monoclonal gammopathy), đa u tủy, thoái hóa đa hệ (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager và Machado-Joseph), viêm não đau cơ/bệnh Royal Free (hội chứng mệt mỏi kéo dài), bệnh nhược cơ năng, viêm mạch vi mô ở thận, mycobacterium avium nội bào, bệnh lao do mycobacterium, hội chứng loạn

sản tủy, nhồi máu cơ tim, các rối loạn thiếu máu cục bộ cơ tim, caxinom mũi họng, bệnh phổi mãn tính sơ sinh, viêm thận, bệnh hư thận, hội chứng hư thận, bệnh thoái hóa thần kinh, teo cơ thần kinh I, sốt giảm bạch cầu trung tính, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, tắc động mạch chủ bụng và các nhánh của nó, các rối loạn tắc động mạch, thải ghép cơ quan, viêm tinh hoàn/viêm mào tinh hoàn, viêm tinh hoàn/các thủ thuật đảo chiều cắt bỏ ống dẫn tinh, phì đại các cơ quan, thoái hóa xương khớp, loãng xương, suy năng buồng trứng, thải ghép tụy tạng, các bệnh ký sinh trùng, thải ghép tuyến cận giáp, bệnh Parkinson, bệnh viêm chậu hông, pemphigut thông thường, pemphigut tróc, dạng pemphigut, viêm mũi kéo dài, bệnh màng ngoài tim, bệnh xơ vữa động mạch ngoại biên, các rối loạn mạch ngoại biên, viêm màng bụng, thiếu máu ác tính, viêm màng mạch nho thứ phát đến đục thể thủy tinh quá chín (phacogenic uveitis), viêm phổi pneumocystis carinii, viêm phổi, hội chứng POEMS (hội chứng bệnh đa thần kinh, phì đại các cơ quan, bệnh nội tiết, tăng globulin miễn dịch đơn dòng, và các thay đổi ở da: polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, và skin changes syndrome), hội chứng sau truyền máu, hội chứng sau bơm máu, hội chứng mở tim sau nhồi máu cơ tim, bệnh phổi kẽ sau nhiễm khuẩn, suy năng buồng trứng sớm, xơ gan mật nguyên phát, viêm gan xơ cứng nguyên phát, phù niêm nguyên phát, tăng huyết áp động mạch phổi nguyên phát, viêm đường mật xơ cứng nguyên phát, viêm mạch nguyên phát, liệt trên nhân tiến triển (progressive supranucleo palsy), bệnh vảy nến, bệnh vảy nến typ 1, bệnh vảy nến typ 2, bệnh khớp vảy nến, tăng huyết áp động mạch phổi thứ phát đối với bệnh mô liên kết, biểu hiện phổi của bệnh viêm đa động mạch kết nối, bệnh phổi kẽ sau viêm, xơ hóa phóng xạ, liệu pháp phóng xạ, bệnh và hiện tượng Raynaud, bệnh Raynoud, bệnh Refsum, nhịp tim nhanh QRS hẹp đều (regular narrow QRS tachycardia), bệnh Reiter, bệnh thận NOS, tăng huyết áp mạch thận, tổn thương tái tưới máu, bệnh hẹp cơ tim, bệnh phổi kẽ kết hợp với bệnh viêm khớp dạng thấp, viêm đốt sống dạng thấp, bệnh sacoit, hội chứng Schmidt, bệnh cứng bì, chứng múa giật tuổi già, sa sút trí tuệ tuổi già thuộc thể Lewy, hội chứng nhiễm độc, sốc nhiễm độc, bệnh khớp huyết thanh âm tính, sốc, thiếu máu tế bào hình liềm, bệnh phổi kết hợp với bệnh Sjögren, hội chứng Sjörgren, hiện tượng thải ghép da, hội chứng thay da, thải ghép ruột non, hiện tượng tự miễn dịch với tinh trùng, bệnh xơ cứng rải rác (tất cả các kiểu phụ), chứng mất điều vận cột sống, thoái hóa dây sống tiểu não, bệnh khớp đốt sống, bệnh đơn phát, bệnh

đơn phát suy giảm đa tuyến kiểu I, suy giảm đa tuyến kiểu II, bệnh Still, viêm cơ liên cầu khuẩn, đột quỵ, các tổn thương cấu trúc của tiểu não, viêm não xơ hóa bán cấp tiến triển (subacute sclerosing panencephalitis), viêm mắt đồng cảm, chứng ngất, bệnh giang mai của hệ tim mạch, phản vệ hệ thống, hội chứng đáp ứng viêm hệ thống, viêm khớp dạng thấp ở tuổi vị thành niên khởi phát toàn thân, luput ban đỏ toàn thân, bệnh phổi kết hợp với luput ban đỏ toàn thân, xơ cứng toàn thân, bệnh phổi kẽ kết hợp với xơ cứng toàn thân, tế bào T hoặc FAB ALL, bệnh Takayasu/viêm động mạch, chứng giãn mao mạch, các bệnh qua trung gian typ Th1 và typ Th2, viêm mạch tạo huyết khối nghẽn, chứng giảm lượng tiểu cầu, viêm tuyến giáp, nhiễm độc tính, hội chứng sốc nhiễm độc, bệnh mảnh ghép, chấn thương/xuất huyết, viêm gan tự miễn typ 2 (viêm gan kháng thể kháng LKM), kháng insulin typ B với chứng dày lớp gai đen, các phản ứng quá mẫn typ III, chứng quá mẫn typ IV, , bệnh khớp viêm ruột kết mạn loét, viêm ruột kết mạn loét, chứng đau thắt không ổn định, urê huyết, nhiễm khuẩn niệu, mày đay, viêm màng mạch nho, các bệnh về van tim, căng giãn tĩnh mạch, viêm mạch, bệnh phổi lan tỏa viêm mạch, các bệnh về tĩnh mạch, chứng huyết khối tĩnh mạch, rung tâm thất, lang ben, bệnh gan cấp tính, bệnh nhiễm virut và nhiễm nấm, viêm não do virut/viêm màng não vô trùng, hội chứng thực bào máu do virut (viral-associated hemaphagocytic syndrome), bệnh u hạt Wegener, hội chứng Wernicke-Korsakoff, bệnh Wilson, thải ghép ngoại lai của cơ quan hoặc mô bất kỳ, bệnh khớp do yersinia và salmonella và các bệnh tương tự.

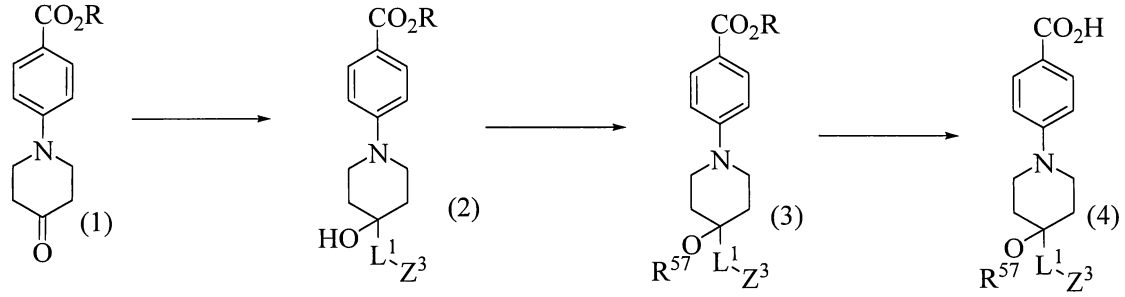
Sơ đồ và thử nghiệm

Các chữ viết tắt sau có ý nghĩa như được quy định. ADDP được dùng để chỉ 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin; AD-mix-β được dùng để chỉ hỗn hợp của $(DHQD)_2PHAL$, $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3, và K_2SO_4; 9-BBN được dùng để chỉ 9-borabixyclo(3.3.1)nonan; Boc được dùng để chỉ tert-butoxycacbonyl; $(DHQD)_2PHAL$ được dùng để chỉ hydroquinidin 1,4-phtalazinediyl dietyl ete; DBU được dùng để chỉ 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en; DIBAL được dùng để chỉ diisobutyl nhôm hydrua; DIEA được dùng để chỉ diisopropyletylamin; DMAP được dùng để chỉ N,N-dimetylaminopyridin; DMF được dùng để chỉ N,N-dimetylformamit; dmpe được dùng để chỉ 1,2-bis(dimetylphosphino)etan; DMSO được dùng để chỉ dimetylsulfoxit; dppb được dùng để chỉ 1,4-bis(diphenylphosphino)-butan; dppe được dùng để chỉ 1,2-bis(diphenyl-phosphino)etan; dppf được dùng để chỉ 1,1'-

bis(diphenylphosphino)feroxen; dppm được dùng để chỉ 1,1-bis(diphenylphosphino)metan; EDAC·HCl được dùng để chỉ 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua; Fmoc được dùng để chỉ florenylmetoxycacbonyl; HATU được dùng để chỉ O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N'N'N'-tetrametyluroni hexaflophosphat; HMPA được dùng để chỉ hexametylphosphoramit; IPA được dùng để chỉ rượu isopropylic; MP-BH_3 được dùng để chỉ trietylamoni metylpolystyren xyanobohydrua rỗng lớn; TEA được dùng để chỉ trietylamin; TFA được dùng để chỉ axit trifloaxetic; THF được dùng để chỉ tetrahydrofuran; NCS được dùng để chỉ N-closucxinimit; NMM được dùng để chỉ N-metylmorpholin; NMP được dùng để chỉ N-metylpyrolidin; PPh_3 được dùng để chỉ triphenylphosphin.

Các sơ đồ sau đây là để thể hiện các quy trình được cho là hữu dụng nhất và dễ dàng hiểu được từ phần mô tả các quy trình và các khía cạnh về mặt khái niệm của sáng chế. Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình tổng hợp hóa học, ví dụ các quy trình được thể hiện trong bản mô tả này. Điều này có nghĩa là cần phải hiểu rằng thứ tự các bước trong các quy trình này có thể thay đổi, và các chất phản ứng, các dung môi và các điều kiện phản ứng có thể được thế cho các chất phản ứng, các dung môi và các điều kiện phản ứng được đề cập cụ thể, và các nhóm liên kết yếu có thể được bảo vệ và khử bảo vệ nếu cần.

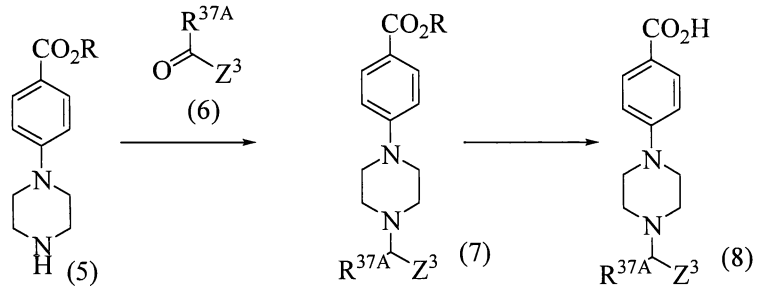
Sơ đồ 1



Hợp chất có công thức (4) có thể được điều chế như được thể hiện trên sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trên sơ đồ 8 để điều chế hợp chất có công thức (I) là các hợp chất đại diện của hợp chất theo sáng chế. Hợp chất có công thức (1) trong đó R là alkyl, có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (2) bằng cách sử dụng $Z^3L^1MgX^1$, trong đó X^1 là halogenua, trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, ete hoặc tetrahydrofuran. Hợp chất có công thức (3) có thể được điều chế

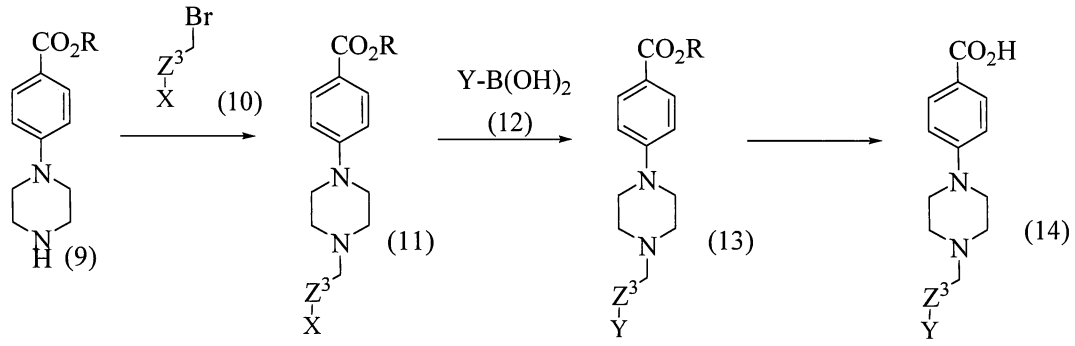
từ hợp chất có công thức (2) bằng cách sử dụng bazơ mạnh như NaH và $R^{57}X^2$, trong đó X^2 là halogenua và R^{57} là như được mô tả trong bản mô tả này. Hợp chất có công thức (3), khi được xử lý với dung dịch NaOH hoặc LiOH, sẽ tạo ra hợp chất có công thức (4).

Sơ đồ 2



Như được thể hiện trên sơ đồ 2, hợp chất có công thức (5) có thể được phản ứng với hợp chất có công thức (6) và chất khử để tạo ra hợp chất có công thức (7). Ví dụ về các chất khử bao gồm natri bohydrua, natri xyanobohydrua, natri triaxetoxybohydrua, xyanobohydrua trên nền polyme, và các chất tương tự. Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, metanol, tetrahydrofuran, và diclometan hoặc các hỗn hợp của chúng. Hợp chất có công thức (8) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (7) như được mô tả trên sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trên sơ đồ 8 để điều chế hợp chất có công thức (I).

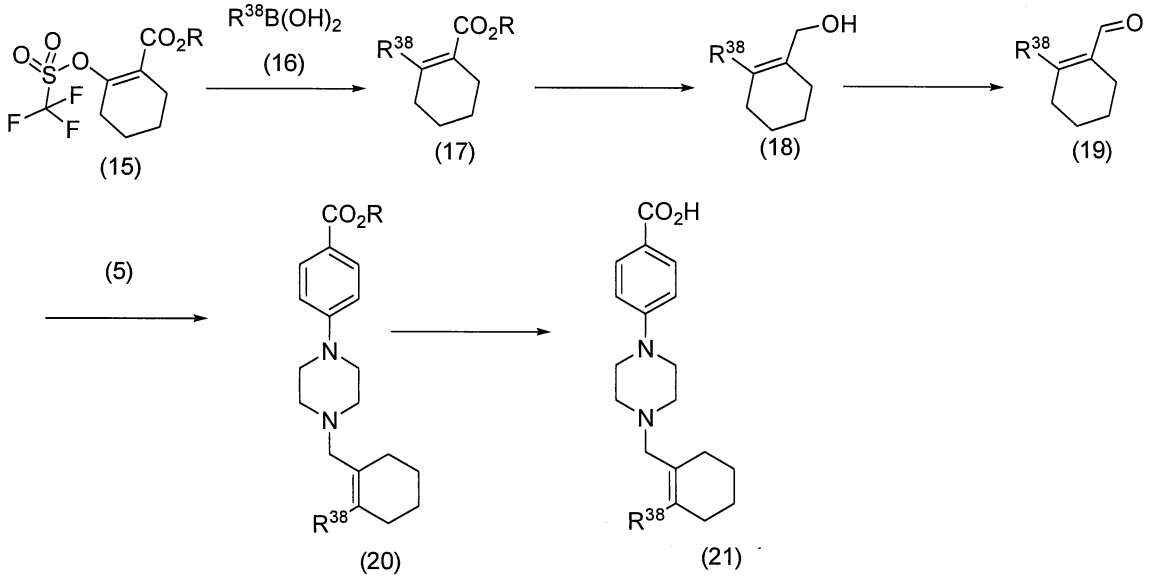
Sơ đồ 3



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 ra hợp chất có công thức (11). Các bazơ hữu dụng trong phản ứng này bao gồm trietylamin, diisopropyletylamin và các chất tương tự. Hợp chất có công thức (13), trong đó Y là như được mô tả trong bản mô tả này cho các nhóm thế trên Z^3, có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (11) và

hợp chất có công thức (12) bằng cách sử dụng các điều kiện kết hợp Suzuki đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến và dễ dàng thấy được trong tài liệu tham khảo. Hợp chất có công thức (14) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (13) như được mô tả trên sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trên sơ đồ 8 để điều chế hợp chất có công thức (I).

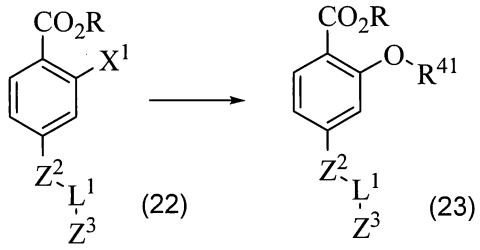
Sơ đồ 4



Như được thể hiện trên sơ đồ 4, hợp chất có công thức (17) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (15) và hợp chất có công thức (16), trong đó R là alkyl và R^{38} là như được mô tả trong bản mô tả này, sử dụng các điều kiện kết hợp Suzuki đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến và dễ dàng thấy được trong tài liệu tham khảo. Hợp chất có công thức (17) có thể được khử thành hợp chất có công thức (18) bằng cách sử dụng chất khử như $LiAlH_4$ trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dietyl ete hoặc THF. Hợp chất có công thức (19) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (18) bằng cách sử dụng Dess-Martin periodinan hoặc các điều kiện oxy hóa Swern đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến và dễ dàng thấy được trong tài liệu tham khảo. Hợp chất có công thức (19) có thể được phản ứng với hợp chất có công thức (5) và chất khử để tạo ra hợp chất có công thức (20). Ví dụ về chất khử bao gồm natri bohydrua, natri xyanobohydrua, natri triaxetoxybohydrua, xyanobohydrua trên nền polyme, và các chất tương tự. Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, metanol, tetrahydrofuran, 1,2-dicloetan, và

diclometan hoặc các hỗn hợp của chúng. Hợp chất có công thức (21) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (20) như được mô tả trên sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trên sơ đồ 8 để điều chế hợp chất có công thức (I).

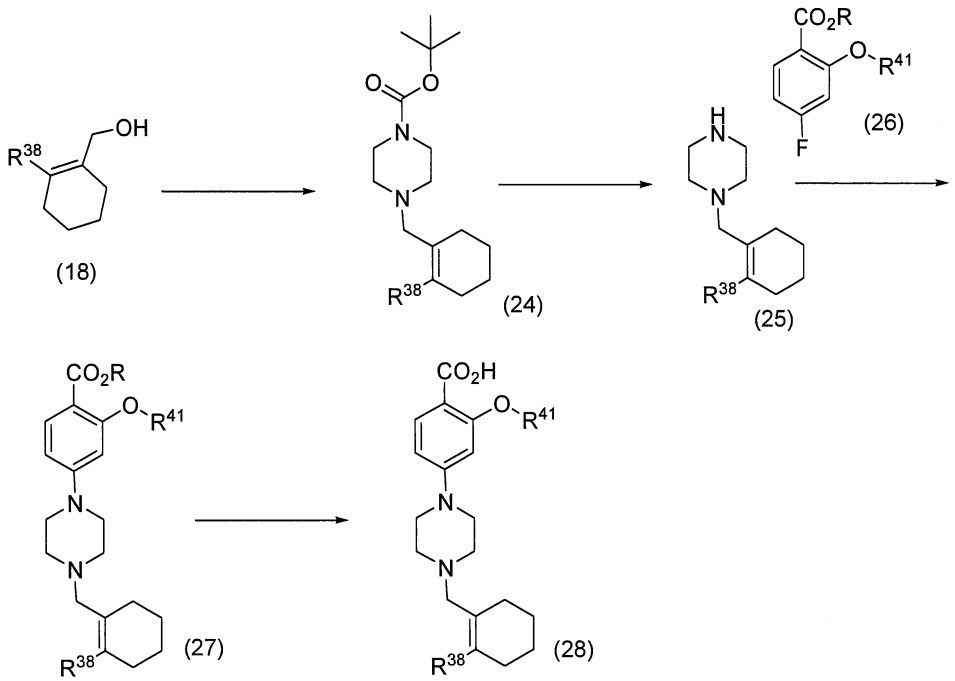
Sơ đồ 5



Như được thể hiện trên sơ đồ 5, hợp chất có công thức (22), trong đó R là alkyl, có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (23) bằng cách cho hợp chất có công thức (22) này, trong đó X^1 là Cl, Br, I, hoặc CF_3SO_3-, phản ứng với hợp chất có công thức R^{41}-OH và chất xúc tác, cùng hoặc không cùng với bazơ thứ nhất. Ví dụ về chất xúc tác bao gồm phức đồng(I) triflometansulfonat toluen, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, và $Pd_2(dba)_3$. Ví dụ về bazơ thứ nhất bao gồm trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, K_3PO_4, và các hỗn hợp của chúng.

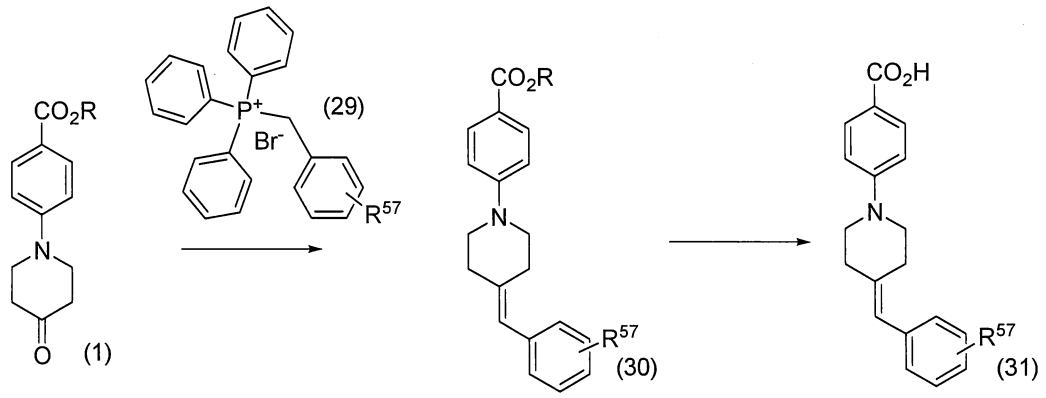
Hợp chất có công thức (22) cũng có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (23) bằng cách cho hợp chất có công thức (22), trong đó X^1 là Cl, F, hoặc NO_2, phản ứng với hợp chất có công thức R^{41}-OH với bazơ thứ nhất. Ví dụ về bazơ thứ nhất bao gồm trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, K_3PO_4, và các hỗn hợp của chúng.

Sơ đồ 6



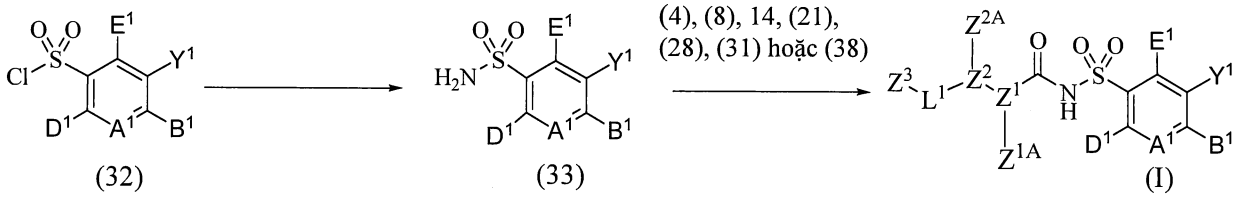
Hợp chất có công thức (18) có thể được phản ứng với mesyl clorua và bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, trietylamin, sau đó là N-t-butoxycacbonylpiperazin, để tạo ra hợp chất có công thức (24). Hợp chất có công thức (25) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (24) phản ứng với trietylsilan và axit trifloaxetic. Hợp chất có công thức (25) có thể được phản ứng với hợp chất có công thức (26) và HK_2PO_4 để tạo ra hợp chất có công thức (27) trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimetylsulfoxit. Hợp chất có công thức (28) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (27) như được mô tả trên sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trên sơ đồ 8 để điều chế hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 7



Như được thể hiện trên sơ đồ 7, hợp chất có công thức (1) có thể được phản ứng với triphenylphosphoni bromua có công thức (29) thích hợp và bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri hydrua hoặc n-butyllithi để tạo ra hợp chất có công thức (30). Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi như THF hoặc DMSO. Hợp chất có công thức (31) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (30) như được mô tả trên sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trên sơ đồ 8 để điều chế hợp chất có công thức (I).

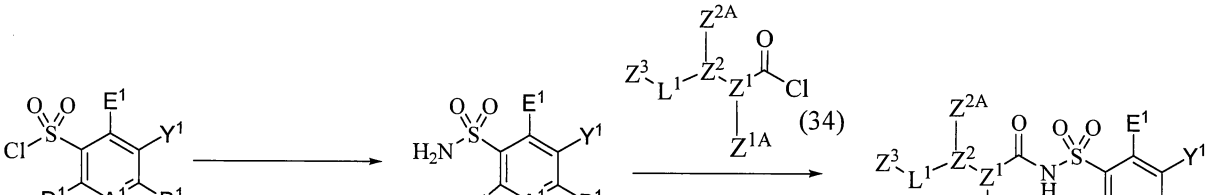
Sơ đồ 8



(32) (33) (I)

Như được thể hiện trên sơ đồ 8, hợp chất có công thức (32), mà có thể được điều chế như được mô tả trong bản mô tả này, có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (33) bằng cách cho hợp chất có công thức (32) phản ứng với amoniac. Hợp chất có công thức (33) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) bằng cách cho hợp chất có công thức (33) phản ứng với hợp chất có công thức (4), (8), (14), (21), (28), (31), hoặc (38) và chất kết hợp, cùng hoặc không cùng với bazơ thứ nhất. Ví dụ về chất kết hợp bao gồm 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit hydroclorua, 1,1'-cacbonyldiimidazol, và benzotriazol-1-yl-oxytripyrolidinophosphoni hexaflophosphat. Ví dụ về bazơ thứ nhất bao gồm trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, 4-(dimetylamino)pyridin, và các hỗn hợp của chúng.

Sơ đồ 9

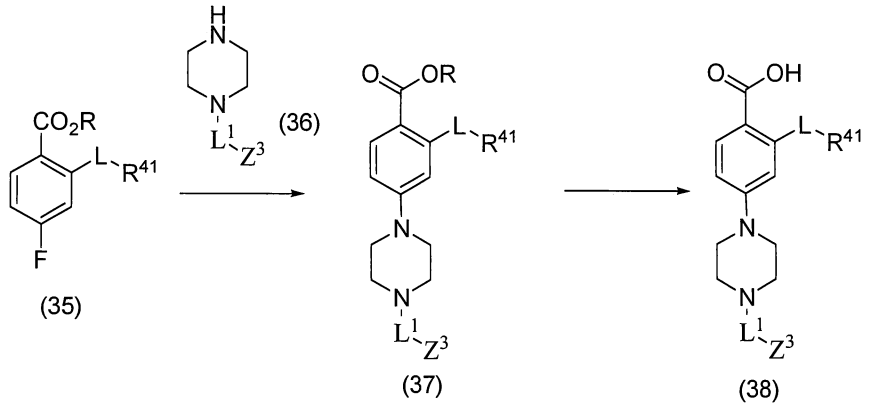


(32) (33) (I)

Hợp chất có công thức (33), được điều chế như được mô tả trên sơ đồ 8, cũng có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) bằng cách cho hợp chất có công thức (33) phản ứng với hợp chất có công thức (34) và bazơ thứ nhất. Ví dụ về

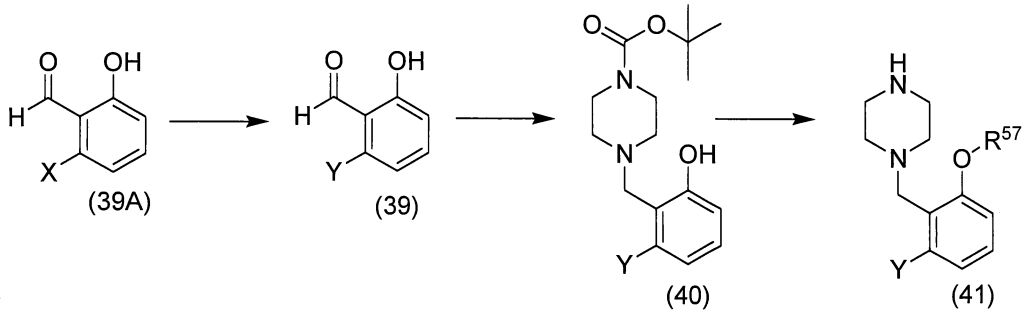
bazơ thứ nhất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri hydrua, trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, 4-(dimetylamino)pyridin, và các hỗn hợp của chúng.

Sơ đồ 10



Như được thể hiện trên sơ đồ 10, 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 được phản ứng với hợp chất có công thức (36), để tạo ra hợp chất có công thức (37). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimetylsulfoxit, và có thể cần phải sử dụng bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, kali phosphat, kali cacbonat, và các chất tương tự. Hợp chất có công thức (38) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (37) như được mô tả trên sơ đồ 1, và có thể được sử dụng như được mô tả trên sơ đồ 8 để điều chế hợp chất có công thức (I).

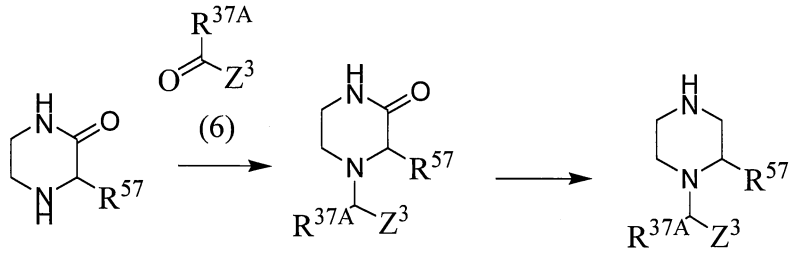
Sơ đồ 11



Hợp chất có công thức (39), trong đó Y là như được mô tả trong bản mô tả này cho các nhóm thế trên Z^3, có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (39A) trong đó X là halogenua hoặc triflat, và $Y\text{-}B(OH)_2$ bằng cách sử dụng các điều kiện kết hợp Suzuki đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến và dễ dàng thấy được trong tài liệu tham khảo. Hợp chất có công thức (39) có thể được phản ứng với tert-butyl piperazin-1-carboxylat và chất khử như natri

triaxetoxybohydrua để tạo ra hợp chất có công thức (40). Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen clorua. Hợp chất có công thức (41) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (40) bằng cách cho hợp chất có công thức (40) phản ứng với $R^{57}X$, trong đó X là halogenua, và NaH trong dung môi như N,N-dimetylformamit, và sau đó hợp chất thu được có thể được xử lý với trietylsilan và axit trifloaxetic trong diclometan. Hợp chất có công thức (41) có thể được sử dụng như được mô tả trên sơ đồ 10 trong đó L^1-Z^3 là như được thể hiện trong công thức (41).

Sơ đồ 12



(42) (43)

Như được thể hiện trên sơ đồ 12, piperazin-2-on được thế trong đó R^{57} là alkyl, có thể được phản ứng với hợp chất có công thức (6) và chất khử như natri triaxetoxybohydrua trong diclometan để tạo ra hợp chất có công thức (42). Hợp chất có công thức (42) có thể được khử thành hợp chất có công thức (43) bằng cách sử dụng chất khử như, nhưng không chỉ giới hạn ở, lithi nhôm hydrua trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran. Hợp chất có công thức (43) có thể được sử dụng như được mô tả trên sơ đồ 10 trong đó L^1-Z^3 là như được thể hiện trong công thức (43).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ được mô tả sau đây là để cung cấp các hợp chất được cho là hữu dụng nhất và cung cấp phần mô tả dễ hiểu về các quy trình và các khía cạnh khái niệm về sáng chế. Các hợp chất được minh họa ở đây được đặt tên bằng cách sử dụng chương trình ACD/ChemSketch Version 5.06 (05/6/2001, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), hoặc ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Các chất trung gian được đặt tên bằng cách sử dụng chương trình ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

Ví dụ 1

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

Ví dụ 1A

tert-butyl 4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

4'-Clobiphenyl-2-carboxaldehyt (4,1g), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (4,23g) và natri triaxetoxybohydrua (5,61g) trong CH_2Cl_2 (60ml) được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp này được xử lý bằng metanol và rót vào ete. Phần chiết được rửa bằng nước và nước muối và cô. Phần cặn cô được sắc ký trên silicagel bằng 2-25% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 1B

1-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin

Ví dụ 1A (3,0g) và trietylsilan (1ml) được khuấy trong diclometan (30ml) và axit trifloaxetic (30ml) trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô, cho vào trong ete và cô lần nữa.

Ví dụ 1C

metyl 2-bromo-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Metyl 2-bromo-4-flobenzoat (3g), Ví dụ 1B (4,43g), và K_2CO_3 (3,56g) được khuấy trong DMSO (35ml) ở 125°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội, cho vào trong etyl axetat (500ml), rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô. Phần cặn cô được sắc ký trên silicagel với 5-25% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 1D

3-((dimetylamino)metyl)phenol

3-Hydroxybenzaldehyt (1,0g), dimetylamin 2M trong THF (5ml), và natri triaxetoxybohydrua (2g) trong CH_2Cl_2 (10ml) được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp này được xử lý bằng metanol và sắc ký trên silicagel với 2-25% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 1E

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-((dimetylamino)metyl) phenoxy)benzoat

Ví dụ 1C (400mg), Ví dụ 1D (260mg), Cs_2CO_3 (570mg), axit 1-naphtoic (2,96g), phức hợp đồng (I) triflat-toluen (245mg), etyl axetat (9µL), và rây 4Å (30mg) trong toluen (2ml) được khuấy ở 105°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và cho vào trong etyl axetat (100ml) và nước (40ml). Các lớp được phân tách và phần chiết được rửa hai lần bằng dung dịch Na_2CO_3 và nước muối, làm khô, và cô. Phần cặn cô được sắc ký trên silicagel với 25-50% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 1F

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-((dimetylamino)metyl) phenoxy)benzoic

Hợp chất ví dụ 1E (750mg) được khuấy trong 25ml dioxan/NaOH 1M tỷ lệ 2:1 ở 80°C trong 4 giờ. Dung dịch này được làm nguội và điều chỉnh đến độ pH bằng 4 bằng dung dịch NaH_2PO_4 và HCl đặc, và chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), và cô.

Ví dụ 1G

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 THF (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 khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Sản phẩm được nghiền từ etyl axetat.

Ví dụ 1H

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

Hợp chất ví dụ 1F (128mg), Ví dụ 1G (73mg), 1-etyl-3-(3-(dimetylamino)propyl)-carbodiimit hydroclorua (88mg), và 4-dimetylaminopyridin (28mg) được khuấy trong CH_2Cl_2 (3ml) trong 24 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và sắc ký trên silicagel với 0-10% metanol/etyl axetat. ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11,15 (br s, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,44-7,53 (m, 5H), 7,36

(m, 3H), 7,22 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,33 (m, 6H), 3,16 (m, 4H), 2,66 (s, 6H), 2,37 (br s, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,29 (m, 2H).

Ví dụ 2

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

Ví dụ 2A

3-(metylamino)phenol

Etylamin được sục vào dung dịch 4-hydroxybenzaldehyt (2,0g) và natri triaxetoxybohydrua (5,2g) trong CH_2Cl_2 (60ml) trong 1 giờ, và phản ứng được làm dừng lại và hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ. Bổ sung dung dịch NaOH 1M (10ml) vào đó, và sau đó bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (3,57g) và trietylamin (2,28ml) vào và hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ. Dung dịch này được làm nguội và điều chỉnh đến độ pH bằng 4 bằng dung dịch NaH_2PO_4 và HCl đặc, và chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), và cô. Phần cặn cô được sắc ký trên silicagel với 20% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 2B

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(metylamino)phenoxy) benzoat

Hợp chất ví dụ 1C (457mg), Ví dụ 2A (225mg), xesi cacbonat (595mg), phức hợp đồng(I) triflat toluen (41mg), và etyl axetat (0,016ml) trong toluen (5ml) được khuấy ở 110°C trong 72 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và sắc ký trên silicagel với 5-25% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 2C

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(metylamino)phenoxy) benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 2B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 2D

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(metylamino)phenoxy)-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 2C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1G. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11,60 (brs, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (m, 5H), 7,38 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 5,59 (br s, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,37 (m, 6H), 3,03 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,59 (br s, 3H), 2,36 (br s, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,24 (m, 2H).

Ví dụ 3

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

Ví dụ 3A

etyl 4-flo-2-(2-metyl-1H-indol-5-yloxy)benzoat

Etyl 2,4-diflobenzoat (1,14g), K_3PO_4 (1,30g) và 2-metyl-5-indolol (0,90g) được khuấy ở 110°C trong diglyme (12ml) trong 24 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và rót và trong ete. Dung dịch này được rửa ba lần bằng dung dịch NaOH 1M, và nước muối, và làm khô. Sau đó dung dịch này được cô. Phần cặn cô được sắc ký trên silicagel với 10% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 3B

metyl 4,4-dimetyl-2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohex-1-encarboxylat

Bổ sung từng giọt 5,5-dimetyl-2-metoxycacbonylxyclohexanon (38,5g) vào huyền phù chứa NaH được rửa bằng hexan (17g) trong diclometan (700ml) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp này được làm lạnh đến –78°C và bổ sung anhydrit trifloaxetic (40ml) vào đó. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 24 giờ. Phần chiết được rửa bằng nước muối, làm khô và cô.

Ví dụ 3C

metyl 2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-encarboxylat

Ví dụ 3B (62,15g), axit 4-clophenylboronic (32,24g), CsF (64g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2g) trong 2:1 dimetoxyetan /metanol (600ml) được gia nhiệt đến 70^0C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được cô. Ete được bổ sung vào, và hỗn hợp này được lọc và cô.

Ví dụ 3D

(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metanol

Bổ sung từ từ metanol (25ml) bằng ống tiêm vào hỗn hợp chứa $LiBH_4$ (13g), Ví dụ 3C (53,8g) và ete (400ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch HCl 1N với việc làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng ete (3x 100mL). Các phần chiết được làm khô, và cô. Phần cặn cô được sắc ký trên silicagel với 0-30% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 3E

tert-butyl 4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Mesyl clorua (7,5ml) được bổ sung qua ống tiêm vào Ví dụ 3D (29,3g) và trietylamin (30ml) trong CH_2Cl_2 (500ml) ở 0^0C, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 phút. Bổ sung N-t-butoxycacbonylpiperazin (25g) vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Huyền phù này được rửa bằng nước muối, làm khô, và cô. Phần cặn cô được sắc ký trên silicagel với 10-20% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 3F

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 3E cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 3G

etyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-metyl-1H-indol-5-yloxy)benzoat

Hợp chất ví dụ 3F (1008mg), Ví dụ 3A (900mg), và HK_2PO_4 (550mg) được khuấy trong DMSO (7ml) ở 140°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa ba lần bằng nước, rửa bằng nước muối, làm khô, và cô. Phần cặn cô được sắc ký trên silicagel với 30% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 3H

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-metyl-1H-indol-5-yloxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 3G cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 3I

4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-amino-N-metylpiperidin cho 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin trong ví dụ 4A.

Ví dụ 3J

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oxy)-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 3H cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 10,50 (br s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,08 (d, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,98 (br s, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,71 (br s, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 4

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

Ví dụ 4A

4-(3-morpholinopropylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (550mg), 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin (1,00g), và trietylamin (1g) được khuấy trong THF (30ml) trong 24 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch NaH_2PO_4 và nước muối, và làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Sản phẩm được nghiền bằng etyl axetat.

Ví dụ 4B

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oxy)-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 4A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3H cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (m, 2H), 8,80 (dd, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,05 (m, 4H), 6,75 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,01 (br s, 4H), 2,71 (br s, 3H), 2,38 (m, 8H), 2,14 (br s, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 5

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

Ví dụ 5A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-clophenoxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-clophenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 5B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-clophenoxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 5A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 5C

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-clophenoxy)-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 5B choVí dụ 1F trong ví dụ 1H. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng cột C18 250 × 50mm và rửa giải bằng 20-100% CH_3CN với 0,1% axit trifloaxetic trong nước, thu được sản phẩm là muối trifloaxetat. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,77 (br s, 1H), 9,58 (v br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,35 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,78 (dd,1H), 6,65 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,35 (v br s, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,80-2,80 (v br m, 7H), 3,36 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ví dụ 6

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

Ví dụ 6A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-clophenoxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3-clophenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 6B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-clophenoxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 6A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 6C

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-clophenoxy)-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 6B cho hợp chất ví dụ 5B trong ví dụ 5C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,85 (br s, 1H), 9,60 (v br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H),

7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,35 (v br s, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,80-2,80 (v br m, 7H), 3,36 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ví dụ 7

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

Ví dụ 7A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-clophenoxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 4-clophenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 7B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-clophenoxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 7A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 7C

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-clophenoxy)-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 7B cho hợp chất ví dụ 5B trong ví dụ 5C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,81 (br s, 1H), 9,58 (v br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,79 (m, 3H), 6,50 (d, 1H), 4,35 (v br s, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,80-2,80 (v br m, 7H), 3,36 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ví dụ 8

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

Ví dụ 8A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitrophenoxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3-nitrophenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 8B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitrophenoxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 8A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 8C

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitrophenoxy)-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 8B cho hợp chất ví dụ 5B trong ví dụ 5C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,81 (br s, 1H), 9,59 (v br s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,50 (m, 6H), 7,38 (m,4H), 7,23 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,63 (d,1H), 4,35 (v br s, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,80-2,80 (v br m, 7H), 3,36 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ví dụ 9

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

Ví dụ 9A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(hydroxymetyl)phenoxy) benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3-(hydroxymetyl)phenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 9B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(hydroxymetyl)phenoxy) benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 9A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 9C

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(hydroxymetyl)phenoxy)-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 9B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H, ngoại trừ việc tinh chế được thực hiện bằng HPLC theo Ví dụ 5C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,63 (br s, 1H), 9,60 (v br s, 2H), 8,70 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (m,2H), 7,35 (br s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (m, 3H), 6,40 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,35-2,80 (m, 22 H), 1,98 (m, 2H).

Ví dụ 10

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-clophenoxy)-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 5B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H, ngoại trừ việc tinh chế được thực hiện bằng HPLC theo Ví dụ 5C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,77 (br s, 1H), 9,62 (v br s, 2H), 8,70 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,40 (m, 3H), 7,33 (br s, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,79 (dd,1H), 6,70 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,35-2,80 (m, 22 H), 1,98 (m, 2H).

Ví dụ 11

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

Ví dụ 11A

4-(3-(dimetylamino)propylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3-(dimetylamino)-1-propylamin cho 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin trong ví dụ 4A.

Ví dụ 11B

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

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 5B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 11A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H, ngoại trừ việc tinh chế được thực hiện bằng HPLC theo Ví dụ 5C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,77 (br s, 1H), 9,38 (v br s, 2H), 8,70 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,40 (m, 3H), 7,33 (br s, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,79 (dd,1H), 6,70 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,35-2,80 (m, 12 H), 2,80 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,98 (m, 2H).

Ví dụ 12

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-clophenoxy)-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 6B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H, ngoại trừ việc tinh chế được thực hiện bằng HPLC theo Ví dụ 5C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,85 (br s, 1H), 9,63 (v br s, 2H), 8,66 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,35-2,80 (m, 22 H), 1,98 (m, 2H).

Ví dụ 13

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-clophenoxy)-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 7B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H, ngoại trừ việc tinh chế được thực hiện bằng HPLC theo Ví dụ 5C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,81 (br s, 1H), 9,63 (v br s, 2H), 8,70 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,79 (m, 3H), 6,50 (d, 1H), 4,35-2,80 (m, 22 H), 1,98 (m, 2H).

Ví dụ 14

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

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 6B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 11A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H, ngoại trừ việc tinh chế được thực hiện bằng HPLC theo Ví dụ 5C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,85 (br s, 1H), 9,63 (v br s, 2H), 8,70 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,35-2,80 (m, 12 H), 2,52 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,00 (m, 2H).

Ví dụ 15

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

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 7B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 11A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H, ngoại trừ việc tinh chế được thực hiện bằng HPLC theo Ví dụ 5C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,81 (br s, 1H), 9,38 (v br s, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,80 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,35-2,80 (m, 12 H), 2,81 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,98 (m, 2H).

Ví dụ 16

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

Ví dụ 16A

1-(triisopropylsilyl)-1H-indol-4-ol

4-Benzyloxyindol (1g) được xử lý bằng 60% NaH dạng dầu (135mg) và triisopropylsilyl clorua (1g) trong THF, tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (98/2 etyl axetat/hexan), sau đó loại nhóm benzyl trong etanol (35ml) sử dụng chất xúc tác Pearlman (0,19g) và bình cầu hydro.

Ví dụ 16B

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 16A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E. Vật liệu thô từ quy trình tạo thành ete được loại

nhóm silyl bằng cách sử dụng tetrabutyl amoni florua trong THF/nước 95/5 trong 1 giờ trước khi tinh chế.

Ví dụ 16C

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1-metyl-1H-indol-4-yloxy) benzoat

Ví dụ 16B (148mg), 60% NaH dạng dầu (9mg) và metyl iodua (57mg) trong THF (1ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được sắc ký trên silicagel với 20% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 16D

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1-metyl-1H-indol-4-yloxy) benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 16C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 16E

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

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 11A cho hợp chất ví dụ 1G và hợp chất ví dụ 16D cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H, ngoại trừ việc tinh chế được thực hiện bằng HPLC theo Ví dụ 5C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,58 (br s, 1H), 9,42 (br s, 2H), 8,64 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,35-2,80 (m, 12 H), 3,80 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,96 (m, 2H).

Ví dụ 17

2-(3-(axetylamino)phenoxy)-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 17A

metyl 2-(3-axetamidophenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl) benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3-axetamidophenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 17B

Axit 2-(3-axetamidophenoxy)-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 17A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 17C

2-(3-(axetylamino)phenoxy)-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 17B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,48 (s, 1 H), 9,89 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 6,75 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,30 (m, 6H), 3,16 (m, 4H), 2,35 (s, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ví dụ 18

2-(4-aminophenoxy)-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 18A

metyl 2-(4-(tert-butoxycacbonylamino)phenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl) piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế N-tert-butoxycacbonyl-4-aminophenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 18B

Axit 2-(4-(tert-butoxycacbonylamino)phenoxy)-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 18A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 18C

tert-butyl 4-(5-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)phenylcarbamat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 18B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H.

Ví dụ 18D

2-(4-aminophenoxy)-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 18C cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,41 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,51 (dd, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,82 (m, 4H), 6,69 (dd, 1H), 6,24 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,26 (td, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (dd, 2H), 1,26 (m, 2H).

Ví dụ 19

2-(3-aminophenoxy)-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 19A

metyl 2-(3-(tert-butoxycacbonylamino)phenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế N-tert-butoxycacbonyl-3-aminophenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 19B

Axit 2-(3-(tert-butoxycacbonylamino)phenoxy)-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 19A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 19C

tert-butyl 3-(5-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)phenylcarbamat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 19B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H.

Ví dụ 19D

2-(3-aminophenoxy)-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 19C cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,39 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,75 (dd, 2H), 7,51 (d, 5H), 7,38 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 6,02 (d, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,28 (m, 8H), 3,20 (m, 1H), 3,04 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ví dụ 20

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

Ví dụ 20A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-metoxyphenoxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3-metoxyphenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 20B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-metoxyphenoxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 20A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 20C

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-metoxyphenoxy)-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 20B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,57 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,53 (ddd, 1H), 6,35 (m, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,32 (m, 6H), 3,17 (m, 4H), 2,36 (m, 4H), 1,92 (m, 1H), 1,64 (dd, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ví dụ 21

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

Ví dụ 21A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(dimetylamino)phenoxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3-(dimetylamino)phenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 21B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(dimetylamino)phenoxy) benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 21A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 21C

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(dimetylamino)phenoxy)-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 21B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,36 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,24 (t, 1H), 6,10 (dd, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,32 (m, 6H), 3,13 (m, 4H), 2,83 (s, 6H), 2,34 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ví dụ 22

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

Ví dụ 22A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-xyanophenoxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3-xyanophenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 22B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-xyanophenoxy)benzoic

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 22A (0,081g) trong pyridin (2ml) trong lọ vi sóng dung tích 10ml được trang bị thanh khuấy từ được xử lý bằng LiI (0,402g), thổi khí nitơ và gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng CEM ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được cô, axit hóa bằng dung dịch HCl 1N, chiết bằng etyl axetat và làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cặn cô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng gradien 0-10% metanol trong diclometan.

Ví dụ 22C

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-xyanophenoxy)-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 22B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,78 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,48 (m, 6H), 7,34 (m, 4H), 7,25 (m,

1H), 7,08 (m, 3H), 6,82 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,33 (m, 6H), 3,22 (m, 4H), 2,38 (m, 4H), 1,93 (m, 1H), 1,65 (dd, 2H), 1,29 (m, 2H).

Ví dụ 23

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

Ví dụ 23A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-metylbenzo[d]thiazol-6-yloxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-metylbenzothiazol-6-ol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 23B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-metylbenzo[d]thiazol-6-yloxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 23A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 23C

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((2-metyl-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy)-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 23B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11,78 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,33 (br s, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,69 (br s, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,04 (br s, 2H), 2,84 (br s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 1,90 (br s, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,28 (m, 3H).

Ví dụ 24

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((2-metyl-1,3-benzothiazol-5-yl)oxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit

Ví dụ 24A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-metylbenzo[d]thiazol-5-yloxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-metylbenzothiazol-5-ol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 24B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-metylbenzo[d]thiazol-5-yloxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 24A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 24C

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((2-metyl-1,3-benzothiazol-5-yl)oxy)-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 24B và hợp chất ví dụ 4A lần lượt cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G, trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11,83 (s, 1H), 9,48 (br s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,48 (br s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,77 (br s, 2H), 3,60 (t, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

Ví dụ 25

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

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 24B và hợp chất ví dụ 11A lần lượt cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G, trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11,86 (s, 1H), 9,23 (br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (dd, 2H), 7,51 (m, 6H), 7,39 (m, 3H), 7,32 (br s, 1H), 7,19 (m, 1H),

7,04 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,49 (br s, 1H), 4,37 (br s, 1H), 3,76 (br s, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,94 (m, 2H).

Ví dụ 26

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

Ví dụ 26A

3-(2-hydroxyphenyl)-N,N-dimetylpropanamit

Dung dịch chroman-2-on (444mg) trong THF (1ml) được xử lý bằng dimetylamin (7,5ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung dịch này được cô. Phần cặn cô được lọc qua tấm silicagel nhỏ.

Ví dụ 26B

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(3-(dimetylamino)-3-oxopropyl)phenoxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 26C

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(3-(dimetylamino)-3-oxopropyl)phenoxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 26B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 26D

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(3-(dimetylamino)-3-oxopropyl)phenoxy)-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 26C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,74 (s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,73 (dd, 2H), 7,52 (m, 5H), 7,35 (d, 3H), 7,13 (dd, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,67

(br, 8H), 3,34 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,00 (br, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,74 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,29 (m, 2H).

Ví dụ 27

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

Ví dụ 27A

2-(2-hydroxyphenyl)-N,N-dimetylaxetamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế benzofuran-2(3H)-on cho chroman-2-on trong ví dụ 26A.

Ví dụ 27B

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)phenoxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 27A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 27C

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)phenoxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 27B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 27D

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)phenoxy)-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 27C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (dd, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,64 (s, 2H),

3,40 (br, 12H), 3,25 (t, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ví dụ 28

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

Ví dụ 28A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(3-(dimetylamino)propyl) phenoxy)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 26B (211mg) trong THF (1,7ml) ở nhiệt độ trong phòng được xử lý bằng boran (689µL) và khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch HCl 1N và gia nhiệt ở 50°C qua đêm. Dung dịch này được cô. Phần cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (0-5% NH_3 7N trong 10% metanol/diclometan).

Ví dụ 28B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(3-(dimetylamino)propyl) phenoxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 28A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 28C

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(3-(dimetylamino)propyl)phenoxy)-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 28B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,51 (m, 6H), 7,39 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,61 (t, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,64 (d, 2H), 1,30 (m, 2H).

Ví dụ 29

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

Ví dụ 29A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(2-(dimetylamino)etyl) phenoxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 27B cho hợp chất ví dụ 26B trong ví dụ 28A.

Ví dụ 29B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(2-(dimetylamino)etyl)phenoxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 29A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 29C

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(2-(dimetylamino)etyl)phenoxy)-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 29B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,53 (m, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (td, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,60 (br, 10H), 3,35 (t, 2H), 3,29 (t, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,81 (m, 6H), 1,92 (s, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,30 (m, 2H).

Ví dụ 30

2-(5-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)-N,N-dimetylbenzamit

Ví dụ 30A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(dimetylcarbamoyl) phenoxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-hydroxy-N,N-dimetylbenzamit cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 30B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(dimetylcarbamoyl)phenoxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 30A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 30C

2-(5-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)-N,N-dimetylbenzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 30B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,30 (m, 5H), 7,20 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,80 (br, 11H), 3,34 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,90 (s, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,27 (ddd, 2H).

Ví dụ 31

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

Ví dụ 31A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-((dimetylamino)metyl)phenoxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 30A cho hợp chất ví dụ 26B trong ví dụ 28A.

Ví dụ 31B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-((dimetylamino)metyl)phenoxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 31A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 31C

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-((dimetylamino)metyl)phenoxy)-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 31B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (d, 4H), 7,39 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,88 (d, 2H), 3,55 (br, 10H), 3,35 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 1,92 (s, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,31 (m, 2H).

Ví dụ 32

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

Ví dụ 32A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-morpholinophenoxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3-morpholinophenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 32B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-morpholinophenoxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 32A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 32C

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

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 32B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 11A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11,61 (br s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,23 (m, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 3,00 (m, 6H), 2,78 (s, 6H), 1,96 (m, 2H).

Ví dụ 33

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(2,4-dimetyl-1,3-thiazol-5-yl)phenoxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit

Ví dụ 33A

metyl 2-(3-(benzyloxy)phenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3-(benzyloxy)phenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 33B

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-hydroxyphenoxy)benzoat

Hợp chất ví dụ 33A (510mg) trong CH_2Cl_2 (5ml) được làm lạnh đến 0°C, xử lý bằng dung dịch BBr_3 1M trong CH_2Cl_2 (4ml), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Phần cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel với 0-30% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 33C

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(triflometylsulfonyloxy)phenoxy)benzoat

Hợp chất ví dụ 33B (180mg) trong THF (5ml) được làm lạnh đến -78°C, và 0,5mL dung dịch lithi hexametyldisilazit 1M trong THF được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút sau đó xử lý bằng 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-(triflometylsulfonyl)metansulfonamit (146mg). Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm, làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô.

Ví dụ 33D

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(2,4-dimetylthiazol-5-yl)phenoxy)benzoat

Hợp chất ví dụ 33C (60mg), 2,4-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiazol (36mg) và diclobis(triphenylphosphin) paladi(II) (2mg) được hòa tan trong 5ml dimetoxyetan:etanol:dung dịch Na_2CO_3 2M (7:2:2). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 130°C trong 15 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng và cô. Phần cặn cô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh với 0-30% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 33E

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(2,4-dimetylthiazol-5-yl)phenoxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 33D cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 33F

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(2,4-dimetyl-1,3-thiazol-5-yl)phenoxy)-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 33E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11,80 (br s, 1H), 9,67 (br s, 1H), 8,63(t, 1H), 8,47(d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,35(m, 4H), 7,10 (d, 1H),

7,05 (d,1H), 6,77 (m, 3H), 6,57 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,60 (m, 6H), 3,45 (m, 6H), 3,16 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (m, 2H).

Ví dụ 34

2-(2-clophenoxy)-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 34A

etyl 2-(2-clophenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-clophenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 34B

etyl 2-(2-clophenoxy)-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 34A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 34C

Axit 2-(2-clophenoxy)-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 34B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 34D

2-(2-clophenoxy)-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 ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 8,37 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,90 (td, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,86 (m, 2H),

2,76 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,28-2,04 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 35

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

Ví dụ 35A

etyl 2-(3,5-diclophenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 3,5-diclophenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 35B

etyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3,5-diclophenoxy)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 35A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 35C

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3,5-diclophenoxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 35B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 35D

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3,5-diclophenoxy)-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 35C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 9,14 (d, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,99 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (m, 6H), 2,14 (m, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,42 (m, 2H), 0,97 (s, 6H).

Ví dụ 36

2-(3-clophenoxy)-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 36A

etyl 2-(3-clophenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế 2-clophenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 36B

etyl 2-(3-clophenoxy)-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 36A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 36C

Axit 2-(3-clophenoxy)-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 36B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 36D

2-(3-clophenoxy)-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 ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 36C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 9,12 (d,1H), 8,51 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,11 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,68 (d, 2H), 4,05 (br s, 1H), 3,55 (br s, 2H), 3,31 (s, 6H), 2,99 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,51 (br s, 3H), 2,41 (s, 6H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 37

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

Ví dụ 37A

4'-clo-4-hydroxybiphenyl-2-carbaldehyt

2-bromo-5-hydroxybenzaldehyt (20g), axit 4-clophenylboronic (17,1g) và diclobis(triphenylphosphin) paladi(II) (1,75g) được hòa tan trong 475ml dimetoxyetan:etanol:dung dịch Na_2CO_3 2M (7:2:2). Hỗn hợp này được gia nhiệt để hồi lưu trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa kỹ bằng nước và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong 500ml hỗn hợp hexan:ete (2:1). Hợp chất nêu ở đề mục này được thu gom bằng cách lọc.

Ví dụ 37B

tert-butyl 4-((4'-clo-4-hydroxybiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 37A cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 37C

tert-butyl 4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất ví dụ 37B (2g), muối của 2-clo-N,N-dimetyletanamin và axit clohydric (2,15g), và xesi cacbonat (9,70g) được kết hợp trong 10ml N,N-dimetylformamit. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat và rót vào trong nước. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat, và các lớp hữu cơ gom lại được rửa kỹ bằng nước và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Chất liệu thô được tạo huyền phù trong 100ml ete và sản phẩm được thu nhận bằng cách lọc.

Ví dụ 37D

2-(4'-clo-2-(piperazin-1-ylmetyl)biphenyl-4-yloxy)-N,N-dimetyletanamin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 37C cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 37E

etyl 4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-clophenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 36A cho hợp chất ví dụ 3A và hợp chất ví dụ 37D cho hợp chất ví dụ 3F trong ví dụ 3G.

Ví dụ 37F

Axit 4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-clophenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 37E cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 37G

4-(4-((4'-clo-4-(2-(dimetylamino)etoxy)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-clophenoxy)-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 37F cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,88 (br s, 1H), 9,52 (br s, 1H), 9,30 (br s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 2,73 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,27 (m, 4H), 1,83 (m, 2H).

Ví dụ 38

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

Ví dụ 38A

metyl 6,6-dimetyl-4-oxotetrahydro-2H-pyran-3-carboxylat

Bổ sung dung dịch chứa 2,2-dimetyldihydro-2H-pyran-4(3H)-on (2,0g) trong tetrahydrofuran (20ml) vào huyền phù chứa NaH được rửa bằng hexan (0,72g, 60%) trong tetrahydrofuran (30ml). Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung từng giọt dimetylcacbonat (6,31ml) vào bằng ống tiêm. Hỗn hợp này được gia nhiệt để hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 5% trong nước và chiết bằng diclometan (100mL x3) và rửa bằng nước và nước muối, và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và cô, sản phẩm thô được nạp lên cột và rửa giải bằng 10% etyl axetat trong hexan để thu được thành phẩm.

Ví dụ 38B

metyl 6,6-dimetyl-4-(triflometylsulfonyloxy)-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carboxylat

Bổ sung hợp chất ví dụ 38A (3,2g) vào huyền phù đang khuấy được làm lạnh (0°C) chứa NaH (0,983g, 60% trong dầu khoáng, rửa ba lần bằng hexan) trong ete (50ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút trước khi bổ sung anhydrit triflic (4,2ml). Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng ete (200ml) và rửa bằng dung dịch HCl 5%, nước và nước muối. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4, bay hơi dung môi thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 38C

metyl 4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carboxylat

Bổ sung dung dịch Na_2CO_3 2N trong nước (10ml) vào dung dịch chứa hợp chất ví dụ 38B (2,88g), axit 4-clophenylboronic (1,88g) và tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0) (0,578g) trong toluen (40ml) và etanol (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở điều kiện hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng ete (300ml) và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và bay hơi dung môi, cặn được nạp lên cột và rửa giải bằng 3% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm.

Ví dụ 38D

(4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metanol

Bổ sung $LiAlH_4$ (1,2g) vào dung dịch chứa hợp chất ví dụ 38C (1,6g) trong ete (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa cẩn thận bằng dung dịch HCl 5% trong nước và chiết bằng etyl axetat

(100mL x 3) và lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và bay hơi dung môi, sản phẩm thô được nạp lên cột và rửa giải bằng 10% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm.

Ví dụ 38E

4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbaldehyt

Bổ sung dimetylsulfoxit (6,12ml) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (1,1g) trong diclometan (30ml) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 30 phút, và sau đó bổ sung dung dịch chứa hợp chất ví dụ 38D (1,2g) trong diclometan (10ml) vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 2 giờ trước khi bổ sung trietylamin (10ml). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm và nhiệt độ được để tăng đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng ete (300ml) và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và bay hơi dung môi, sản phẩm thô được nạp lên cột và rửa giải bằng 5% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm.

Ví dụ 38F

metyl 2-(2-clophenoxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế piperazin cho hợp chất ví dụ 3F và hợp chất ví dụ 34A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 38G

metyl 2-(2-clophenoxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (154mg) vào dung dịch chứa hợp chất ví dụ 38E (100mg) và hợp chất ví dụ 38F (177mg) trong diclometan (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (200ml) và rửa bằng dung dịch NaOH 2% trọng lượng trong nước, nước và nước muối. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc, dung môi được bay hơi trong chân không và cặn được nạp lên cột và rửa giải bằng 30% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm.

Ví dụ 38H

Axit 2-(2-clophenoxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Bổ sung LiOH H_2O (126mg) vào dung dịch chứa hợp chất ví dụ 38G (254mg) trong tetrahydrofuran (4ml), metanol (2ml) và nước (2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch HCl 5% trong nước và pha loãng bằng etyl axetat (200ml). Sau khi rửa bằng nước muối, hỗn hợp này được làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và bay hơi dung môi thu được sản phẩm.

Ví dụ 38I

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-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 như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G lần lượt bằng hợp chất ví dụ 38H và hợp chất ví dụ 3I. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,33 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,04 (m, 10H), 2,87 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,22 (m, 6H), 1,69 (m, 2H), 1,21 (s, 6H).

Ví dụ 39

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

Ví dụ 39A

2-(3-(benzyloxy)phenoxy)-N,N-dimetyletanamin

Dung dịch chứa 3-(benzyloxy)phenol (2,002g), 2-clo-N,N-dimetyletanamin (1,459g) trong N,N-dimetylformamit (50ml) được xử lý bằng xesi cacbonat (3,91g) và khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch NaOH 1N và các lớp được phân tách. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat và các lớp

hữu cơ gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (5% NH_3 7N trong metanol - diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

Ví dụ 39B

3-(2-(dimetylamino)etoxy)phenol

Hợp chất ví dụ 39A (450mg) được hòa tan trong etyl axetat (10ml). Bình phản ứng được thổi bằng khí nitơ ba lần sau đó bổ sung 10% Pd/C (45mg) vào đó. Hỗn hợp phản ứng này được giữ trong điều kiện áp suất hydro là 1 atm ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và cô. Cặn được lọc qua tấm silicagel nhỏ và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 39C

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(2-(dimetylamino)etoxy) phenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 39B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 39D

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)phenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 39C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 39E

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 39D cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^1H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (m, 1H), 9,60 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (d, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,45

(dd, 3H), 4,24 (s, 2H), 3,86 (d, 2H), 3,67 (s, 10H), 3,48 (s, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,85 (s, 6H), 1,91 (s, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,27 (d, 2H).

Ví dụ 40

2-(4-amino-3-clophenoxy)-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 40A

etyl 2-(4-amino-3-clophenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 4-amino-3-clophenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 40B

etyl 2-(4-amino-3-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-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 40A cho metyl-2-bromo-4-flobenzoat và hợp chất ví dụ 3F cho hợp chất ví dụ 1B trong ví dụ 1C.

Ví dụ 40C

Axit 2-(4-amino-3-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 40B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 40D

2-(4-amino-3-clophenoxy)-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 40C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 10,70 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,78

(s, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,10 (m, 6H), 2,80 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,18 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 41

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit

Ví dụ 41A

4-(1-isopropylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Huyền phù chứa 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (1,664g), trietylamin (2ml) và 1-isopropylpiperidin-4-amin (1g) trong dioxan (10ml) được khuấy trong 16 giờ ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và vật liệu rắn được lọc ra. Vật liệu rắn này được rửa bằng 20% metanol/diclometan, và hỗn hợp này được làm khô trong chân không, thu được sản phẩm.

Ví dụ 41B

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-isopropylpiperidin-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 34C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 41A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 9,18 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,40 - 7,49 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 7,00 - 7,06 (m, 2H), 6,94 - 6,99 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,54 (d, 2H), 3,90 - 3,99 (m, 1H), 3,41 - 3,55 (m, 3H), 3,10 - 3,21 (m, 6H), 2,87 (s, 2H), 2,24 - 2,45 (m, 10H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,25 (d, 6H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 42

2-(2-bromophenoxy)-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 42A

Etyl 2-(2-bromophenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2-bromophenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 42B

Etyl 2-(2-bromophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-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 42A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 42C

Axit 2-(2-bromophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 42B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 42D

2-(2-bromophenoxy)-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 42C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,81 (s, 1H), 9,24 - 9,76 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,03 - 4,13 (m, 1H), 3,47 - 3,65 (m, 5H), 3,20 - 3,40 (m, 3H), 3,01 - 3,19 (m, 4H), 2,70 - 2,91 (m, 5H), 2,14 - 2,26 (m, 4H), 2,04 (s, 2H), 1,73 - 1,93 (m, 2H), 1,48 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 43

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit

Ví dụ 43A

etyl 2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohex-1-encarboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38B bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38A bằng etyl 2-oxoxyclohexancarboxylat.

Ví dụ 43B

etyl 2-(4-clophenyl)xyclohex-1-encarboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38C bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38B bằng hợp chất ví dụ 43A.

Ví dụ 43C

(2-(4-clophenyl)xyclohex-1-enyl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38D bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38C bằng hợp chất ví dụ 43B.

Ví dụ 43D

2-(4-clophenyl)xyclohex-1-encarbaldehyt

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38E bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38D bằng hợp chất ví dụ 43C.

Ví dụ 43E

metyl 2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38G bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38E bằng hợp chất ví dụ 43D.

Ví dụ 43F

Axit 2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38G bằng hợp chất ví dụ 43E.

Ví dụ 43G

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohex-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 như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G lần lượt bằng hợp chất ví dụ 43F và hợp chất ví dụ 3I. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,36 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,11 (m, 8H), 2,77 (m, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,15 (m, 8H), 1,70 (m, 8H).

Ví dụ 44

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

Ví dụ 44A

4-metoxy-3-metyl-1H-indazol

Dung dịch chứa 1-(2-flo-6-metoxyphenyl)etanon (1g), hydrazin (1,04g), và natri axetat (0,49g) được khuấy trong 72 giờ trong toluen (10ml). Hỗn hợp này được cô, cho vào DMSO (8ml), và gia nhiệt đến 135°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội, rót vào etyl axetat (200ml), và dội rửa ba lần bằng nước, và nước muối. Lớp hữu cơ được cô và sắc ký trên silicagel sử dụng 10-100% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 44B

3-metyl-1H-indazol-4-ol

Bổ sung dung dịch BBr_3 1M (6,57ml) vào dung dịch chứa hợp chất ví dụ 44A (0,71g) trong diclometan (30ml), và phản ứng được khuấy trong 18 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung từ từ metanol, và hỗn hợp này được cô và sắc ký trên silicagel sử dụng 10% metanol/etyl axetat.

Ví dụ 44C

etyl 4-flo-2-(3-metyl-1H-indazol-4-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 44B cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 44D

etyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-metyl-1H-indazol-4-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 44C cho metyl-2-bromo-4-flobenzoat và hợp chất ví dụ 3F cho hợp chất ví dụ 1B trong ví dụ 1C.

Ví dụ 44E

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-metyl-1H-indazol-4-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 40B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 44F

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 44E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,95 (br s, 2H), 8,47 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,18 (m, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,90 (m, 6H), 1,77 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 45

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

Ví dụ 45A

Etyl 2-(2,3-diflophenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2,3-diflophenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 45B

Etyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 45A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 45C

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 45B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 45D

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)-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 45C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 9,17 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,69 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,21 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (m, 6H), 2,11 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 46

2-(3-bromophenoxy)-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 46A

Etyl 2-(3-bromophenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3-bromophenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 46B

Etyl 2-(3-bromophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-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 46A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 46C

Axit 2-(3-bromophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 46B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 46D

2-(3-bromophenoxy)-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 46C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,39 - 8,48 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,08 - 7,24 (m, 5H), 6,75 - 6,86 (m, 3H), 6,58 (d, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,55 (d, 4H), 3,23 - 3,39 (m, 3H), 3,05 - 3,20 (m, 4H), 2,78 - 2,91 (m, 5H), 2,70 - 2,78 (m, 1H), 2,13 - 2,28 (m, 4H), 2,05 (s, 2H), 1,78 - 1,92 (m, 2H), 1,48 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 47

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-etylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit

Ví dụ 47A

4-(1-Etylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 1-etylpiperidin-4-amin cho 1-isopropylpiperidin-4-amin trong ví dụ 41A.

Ví dụ 47B

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-etylpiperidin-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 34C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 47A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 9,18 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,39 - 7,47 (m, 3H), 7,10 (d, 5H), 7,03 - 7,06 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 6,96 (td, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,93 - 4,00 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,13 - 3,21 (m, 5H), 3,10 (q, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,28 - 2,37 (m, 8H), 2,22 - 2,28 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,26 (t, 3H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 48

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit

Ví dụ 48A

4-(1,2,2,6,6-Pentametylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-ylamin cho 1-isopropylpiperidin-4-amin trong ví dụ 41A.

Ví dụ 48B

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 48A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 9,19 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,45 (d, 3H), 7,09 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,02 - 7,05 (m, 2H), 6,99 (td, 1H), 6,86 (dd, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 1H), 3,16 - 3,23 (m, 4H), 2,90 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,45 - 2,54 (m, 2H), 2,31 (d, 6H), 2,17 (dd, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,46 (s, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 49

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

Ví dụ 49A

tert-butyl 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ylcarbamat

Hỗn hợp chứa tert-butyl piperidin-4-ylcarbamat (45g) và dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (24,74g) trong diclometan (1000ml) được xử lý bằng natri triaxetoxybohydrua (61,9g), khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, rửa bằng dung dịch natri hydroxit 1M và làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô. Phần cặn cô được sắc ký cột nhanh trên silicagel với 10-20% metanol/diclometan.

Ví dụ 49B

Muối 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-amin dihydroclorua

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 49A (52,57g) trong diclometan (900ml) được xử lý bằng dung dịch HCl 4M (462ml), khuấy trộn mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và cô.

Ví dụ 49C

3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ylamino)benzensulfonamit

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 49B (22,12g), nước (43ml), và trietylamin (43,6ml) trong 1,4-dioxan (300ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hòa tan hoàn toàn Ví dụ 49B. Sau đó dung dịch này được xử lý bằng 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (20,3g), gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ, làm nguội và cô. Bổ sung 10% metanol trong diclometan vào đó, và dung dịch được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi huyền phù mịn tồn tại và sau đó hỗn hợp này được lọc.

Ví dụ 49D

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)-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 45C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 9,18 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,69 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,31 (t, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,11 (m, 2H), 2,83 (m, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,30 (m, 6H), 2,16 (m, 2H), 1,93 (m, 4H), 1,74 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 50

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((7-flo-1H-indol-5-yl)oxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit

Ví dụ 50A

((3-flo-4-nitrophenoxy)metylen)dibenzen

Bromodiphenylmetan (3,5g) và 3-flo-4-nitrophenol được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30ml), và sau đó bổ sung K_2CO_3 (4,2g) vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ. Phản ứng được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 2M và nước muối, sau đó làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và cô, chất liệu thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng 1,5-2,0% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 50B

5-(benzhydryloxy)-7-flo-1H-indol

Hợp chất ví dụ 50A (2,0g) được hòa tan trong tetrahydrofuran (60ml), sau đó dung dịch này được làm lạnh đến -40°C. Sau đó bổ sung từng giọt vinylmagie bromua, 1,0M trong tetrahydrofuran, (21ml) vào, giữ nhiệt độ dưới -30°C. Phản ứng được khuấy ở -40°C trong 90 phút, và được phân bố giữa NH_4Cl bão hòa và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và cô, chất liệu thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột sử dụng 2,5-3,0% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 50C

7-flo-1H-indol-5-ol

Hợp chất ví dụ 50B (240mg) được hòa tan trong etyl axetat (1ml) và metanol (9ml), sau đó bổ sung paladi hydroxit trên cacbon (35mg) vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bình cầu hydro trong 90 phút. Phản ứng được lọc qua vật liệu lọc xelit và cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 50D

etyl 4-flo-2-(7-flo-1H-indol-5-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 50C cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 50E

etyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(7-flo-1H-indol-5-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 50D cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 50F

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(7-flo-1H-indol-5-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 50E cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 50G

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((7-flo-1H-indol-5-yl)oxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit bis(2,2,2-trifloaxetat)

Hợp chất ví dụ 50F (35mg), Ví dụ 3I (17mg), 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit hydroclorua (21mg), và 4-dimetylaminopyridin (14mg) được khuấy trong CH_2Cl_2 (1,5ml) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô và chất liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng cột C18 250 × 50 mm và rửa giải bằng 20-100% CH_3CN trên 0,1% axit trifloaxetic trong nước, thu được sản phẩm là muối trifloaxetat. ^1H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,62 (br s, 1H), 9,65,

9,45 (both v br s, total 2H), 8,55 (d, 1H), 8,17 (br d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 4,02, 3,82 (cả br s, tổng 2H), 3,60 (v br m, 4H), 3,05 (v br m, 5H), 2,85, 2,80 (br m, br s, tổng 5H), 2,20 (br m, 5H), 2,00 (br s, 3H), 1,80 (v br m, 2H) 1,44 (br t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 51

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 45C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 9,21 (d, 1H), 9,00 (m, 1H), 8,36 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,85 (d, 3H), 6,69 (d, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,38 (q, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,86 (s, 2H), 2,45 (m, 6H), 2,28 (m, 6H), 1,99 (s, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 52

2-(4-amino-3-clophenoxy)-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)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 40C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,10 (br s, 1H), 8,80 (t, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,20 (br s, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,44 (m, 6H), 2,20 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 53

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

Ví dụ 53A

metyl 5-formyl-2-(triflometylsulfonyloxy)benzoat

Bổ sung anhydrit triflic (7,74ml) vào metyl 5-formyl-2-hydroxybenzoat (7,5g) trong 150ml CH_2Cl_2 ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy và để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (150ml), rửa 3 lần bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. Sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 53B

metyl 4'-clo-4-formylbiphenyl-2-carboxylat

Hợp chất ví dụ 53A (14,5g), axit 4-clophenylboronic (6,88g) CsF (12,2g), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) được khuấy ở 70°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, lọc, và cô. Sản phẩm thô được cho vào etyl axetat (250ml), rửa ba lần bằng dung dịch NaOH 1M, và nước muối, cô, và sắc ký trên silicagel với 10% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 53C

metyl 4'-clo-4-(2-oxoetyl)biphenyl-2-carboxylat

Bổ sung lithi diisopropylamit (2M, 3,3ml) vào dung dịch chứa (metoxymetyl)diphenylphosphin oxit (1,62g) trong 40mL tetrahydrofuran ở -78 °C, và sau khi khuấy 3 phút, bổ sung hợp chất ví dụ 53B (1,57g) vào, và dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung NaH (230mg), và 40ml N,N-dimetylformamit vào, và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và rót vào dung dịch NaH_2PO_4 bão hòa. Dung dịch thu được được chiết hai lần bằng ete, và các phần chiết gom lại được rửa hai lần bằng nước, và nước muối, và cô. Hỗn hợp thô chứa ete enol được cho vào dung dịch HCl 1M (50ml) và dioxan (50ml), và khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Phản ứng được làm nguội và rót vào dung dịch $NaHCO_3$. Dung dịch thu được được chiết hai lần bằng ete, và các phần chiết gom lại được rửa bằng nước, và nước muối, và cô. Sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 53D

metyl 4'-clo-4-(2-(pyrolidin-1-yl)etyl)biphenyl-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 53C cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và pyrolidin cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 53E

(4'-clo-4-(2-(pyrolidin-1-yl)etyl)biphenyl-2-yl)metanol

Diisobutyl nhôm hydrua (1M trong hexan, 7,8ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất ví dụ 53D (0,89g) trong diclometan (30ml) ở 0°C, và phản ứng được khuấy trong 20 phút. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung từ từ metanol, và sau đó rót vào dung dịch NaOH 1M (50ml). Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng etyl axetat, và các phần chiết được gom lại, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô.

Ví dụ 53F

4'-clo-4-(2-(pyrolidin-1-yl)etyl)biphenyl-2-carbaldehyt

Hợp chất ví dụ 53E (0,85g) và Dess-Martin periodinan (1,26g) được khuấy trong diclometan (40ml) trong 90 phút. Phản ứng được làm dừng bằng metanol (5ml), cô, và sắc ký trên silicagel với 10-50% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 53G

tert-butyl 4-(3-(3-clophenoxy)-4-(etoxycacbonyl)phenyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 36A cho metyl 2-bromo-4-flobenzoat và tert-butyl piperazin-1-carboxylat cho hợp chất ví dụ 1B trong ví dụ 1C.

Ví dụ 53H

etyl 2-(3-clophenoxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 53G cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 53I

etyl 4-(4-((4'-clo-4-(2-(pyrolidin-1-yl)etyl)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-clophenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 53F cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 53H cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 53J

Axit 4-(4-((4'-clo-4-(2-(pyrolidin-1-yl)etyl)biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-clophenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 53I cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 53K

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 53J cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,80 (br s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,16 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,66 (d, 2H), 6,55 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,33 (m, 8H), 3,07 (m, 6H), 2,85 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,91 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ví dụ 54

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

Ví dụ 54A

Etyl 2-(2,3-diclophenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2,3-diclophenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 54B

Etyl 2-(2,3-diclophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-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 54A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 54C

Axit 2-(2,3-diclophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 54B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 54D

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2,3-diclophenoxy)-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 54C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 9,16 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,11 (t, 3H), 7,04 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 3,90 - 3,98 (m, 1H), 3,51 (d, 2H), 3,20 - 3,27 (m, 4H), 3,15 (t, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,33 (d, 9H), 2,17 - 2,26 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 55

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((3-metyl-1H-indazol-4-yl)oxy)-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 44E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,95 (br s, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,92

(d, 1H), 3,27 (m, 4H), 3,04 (m, 7H), 2,75 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,22 (m, 8H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 56

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit

Ví dụ 56A

(Z)-metyl 2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohept-1-enecarboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38B bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38A bằng metyl 2-oxoxycloheptancarboxylat.

Ví dụ 56B

(Z)-metyl 2-(4-clophenyl)xyclohept-1-encarboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38C bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38B bằng hợp chất ví dụ 56A.

Ví dụ 56C

(Z)-(2-(4-clophenyl)xyclohept-1-enyl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38D bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38C bằng hợp chất ví dụ 56B.

Ví dụ 56D

(Z)-2-(4-clophenyl)xyclohept-1-encarbaldehyt

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38E bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38D bằng hợp chất ví dụ 56C.

Ví dụ 56E

(Z)-metyl 2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38G bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38E bằng hợp chất ví dụ 56D.

Ví dụ 56F

Axit (Z)-2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38G bằng hợp chất ví dụ 56E.

Ví dụ 56G

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-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 như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G lần lượt bằng hợp chất ví dụ 56F và hợp chất ví dụ 3I. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,35 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (m, 4H), 6,88 (m, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,06 (m, 6H), 2,70 (m, 4H), 2,38 (m, 4H), 2,26 (m, 5H), 2,07 (m, 4H), 1,73 (m, 5H), 1,52 (m, 5H).

Ví dụ 57

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-(3-(triflometyl)phenoxy)benzamit

Ví dụ 57A

Etyl 4-flo-2-(3-(triflometyl)phenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3-(triflometyl)phenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 57B

Etyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(triflometyl)phenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 57A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 57C

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(triflometyl)phenoxy)benzoic

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 57B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 57D

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-(3-(triflometyl)phenoxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 57C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,32 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,95 (m, 3H), 6,73 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,11 (m, 4H), 2,83 (m, 4H), 2,63 (m, 3H), 2,21 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 5H), 1,76 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 58

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)oxy)benzamit

Ví dụ 58A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3,4-dihydro-5-hydroxy-1H-quinolin-2-on cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 58B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 58A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 58C

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)oxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 58B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 11A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,39 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,40 (m, 6H), 3,13 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,78 (d, 6H), 2,40 (t, 2H), 1,96 (m, 2H).

Ví dụ 59

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)phenyl)sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 131D cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 7,99 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,06 (d, 3H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,25 (m, 10H), 3,07 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,77 (d, 3H), 2,20 (d, 5H), 2,04 (s, 2H), 1,96 (d, 2H), 1,63 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 60

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

Ví dụ 60A

Etyl 2-(2,5-diclophenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2,5-diclophenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 60B

Etyl 2-(2,5-diclophenoxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế piperazin cho hợp chất ví dụ 3F và hợp chất ví dụ 60A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 60C

2-clo-4,4-dimetylxyclohex-1-encarbaldehyt

Bổ sung vào bình đáy tròn dung tích 250ml: N,N-dimetylformamit (3,5ml) trong diclometan (30ml) thu được dung dịch không màu. Hỗn hợp này được làm lạnh đến -10°C, và phosphoryl triclorua (4ml) được bổ sung từng giọt vào đó. Dung dịch này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và 3,3-dimetylxyclohexanon (5,5ml) được bổ sung từ từ vào đó. Hỗn hợp này được gia nhiệt để hồi lưu trong qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng dung dịch natri axetat (25g trong 50ml nước) ở 0°C. Lớp nước được chiết bằng ete (3x 200ml). Các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và làm khô trong chân không.

Ví dụ 60D

2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-encarbaldehyt

Bổ sung vào bình đáy tròn dung tích 1l: Ví dụ 60C (6,8g), axit 4-clophenylboronic (6,5g) và paladi(II) axetat (0,2g) trong nước (100ml) để thu được huyền phù. Bổ sung kali cacbonat (15g) và tetrabutylamoni bromua (10g) vào đó. Sau khi loại khí bằng cách đặt trong chân không và nitơ, hỗn hợp này được khuấy ở 45°C trong 4 giờ. Sau khi lọc qua silicagel, ete (4x 200ml) được sử dụng để chiết sản phẩm. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc. Dịch lọc được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic oxit với 0-10% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 60E

Etyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2,5-diclophenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 60D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 60B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 60F

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2,5-diclophenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 60E cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 60G

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2,5-diclophenoxy)-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 60F cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 12,01 (br.s, 1H), 9,92 (br.s, 1H), 9,68 (br.s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,55 (m, 2H), 3,58 (m, 5H), 3,25 (m, 6H), 2,83 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 2,05 (s, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,48 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 61

2-(2-clo-4-flophenoxy)-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 61A

Etyl 2-(2-clo-4-flophenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2-clo-4-flophenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 61B

Etyl 2-(2-clo-4-flophenoxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế piperazin cho hợp chất ví dụ 3F và hợp chất ví dụ 61A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 61C

Etyl 2-(2-clo-4-flophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-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 60D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 61B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong Ví dụ 1A.

Ví dụ 61D

Axit 2-(2-clo-4-flophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 61C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 61E

2-(2-clo-4-flophenoxy)-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 61D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,40 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,07 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,77 (m, 8H), 2,16 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 62

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

Ví dụ 62A

metyl 4,4-dimetyl-2-oxoxyclopentancarboxylat

Hợp chất này được điều chế theo công bố đơn quốc tế số WO 2006/035061 (trang 53).

Ví dụ 62B

metyl 4,4-dimetyl-2-(triflometylsulfonyloxy)xyclopent-1-encarboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38B bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38A bằng hợp chất ví dụ 62A.

Ví dụ 62C

etyl 2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-encarboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38C bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38B bằng hợp chất ví dụ 62B.

Ví dụ 62D

(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-enyl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38D bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38C bằng hợp chất ví dụ 62C.

Ví dụ 62E

2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-encarbaldehyt

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38E bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38D bằng hợp chất ví dụ 62D.

Ví dụ 62F

metyl 2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38G bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38E bằng hợp chất ví dụ 62E.

Ví dụ 62G

Axit 2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38G bằng hợp chất ví dụ 62F.

Ví dụ 62H

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-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 như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G lần lượt bằng hợp chất ví dụ 62G và hợp chất ví dụ 3I. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,35 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,04 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,07 (d, 4H), 2,71 (m, 6H), 2,33 (m, 8H), 2,06 (m, 4H), 1,74 (m, 4H), 1,10 (m, 6H).

Ví dụ 63

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

Ví dụ 63A

etyl 4-flo-2-(3-metyl-1H-indol-4-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3-metyl-4-indolol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 63B

etyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-metyl-1H-indol-4-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 63A cho metyl-2-bromo-4-flobenzoat và hợp chất ví dụ 3F cho hợp chất ví dụ 1B trong ví dụ 1C.

Ví dụ 63C

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-metyl-1H-indol-4-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 63B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 63D

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 63C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 10,92 (br s, 2H), 8,77 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,99 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,02 (m, 6H), 2,73 (m, 4H), 2,43 (m, 2H), 2,14 (m, 8H), 1,99 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 64

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit

Ví dụ 64A

Etyl 2-(2-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2-clo-3-(triflometyl)phenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 64B

Etyl 2-(2-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-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 64A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 64C

Axit 2-(2-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 64B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 64D

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-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 64C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 12,02 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,15 (m, 6H), 2,83 (m, 8H), 2,11 (m, 8H), 1,83 (m, 2H), 1,47 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 65

2-(2-clophenoxy)-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 65A

4-(1-xyclopropylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (2,22g) và 4-dimetylaminopyridin (35mg) vào dung dịch chứa 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (1,26g) và 1-xyclopropylpiperidin-4-amin (0,802g) trong tetrahydrofuran (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở điều kiện hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (200ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$, nước, và nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và cô, cặn được hòa tan trong diclometan và nạp lên cột và rửa giải bằng diclometan (500ml), 5% NH_3 7N trong 10% metanol trong diclometan (1,5L) để thu được sản phẩm.

Ví dụ 65B

2-(2-clophenoxy)-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 nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G lần lượt bằng hợp chất ví dụ 34C và hợp chất ví dụ 65A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,46 (dd, 1H), 8,22

(t, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,93 (d, 3H), 2,78 (s, 1H), 2,20 (m, 5H), 1,97 (m, 5H), 1,59 (m, 5H), 0,94 (s, 6H), 0,42 (m, 5H).

Ví dụ 66

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((3-metyl-1H-indol-4-yl)oxy)-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 63C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 10,86 (br s, 2H), 8,51 (br s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,98 (m, 6H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (m, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,11 (m, 8H), 1,99 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 67

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 60D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,71 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,07 (m, 3H), 6,94 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,46 (dd, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,48 (q, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,65 (m, 6H), 2,24 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,42 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 68

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 16D cho hợp chất ví dụ 50F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 3I trong ví dụ 50G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,58 (br s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 8,67

(t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,35-2,80 (chuỗi br m, tổng 22 H), 3,80 (s, 3H), 1,96 (m, 2H).

Ví dụ 69

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 32B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,63 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,71 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,23 (dd, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 3,54 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

Ví dụ 70

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

Ví dụ 70A

(Z)-tert-butyl 5-(benzyloxy)-3-(3-morpholino-3-oxoprop-1-enyl)-1H-indol-1-carboxylat

Hỗn hợp chứa tert-butyl 5-(benzyloxy)-3-bromo-1H-indol-1-carboxylat (2,011g), 1-morpholinoprop-2-en-1-on (0,776g), paladi axetat (31mg), tri-o-tolylphosphin (187mg) và trietylamin (1,14ml) trong N,N-dimetylformamit (14ml) trong khí quyển nitơ được khuấy ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch amoni clorua bão hòa. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (80% etyl axetat-hexan) để thu được sản phẩm mong muốn.

Ví dụ 70B

tert-butyl 5-hydroxy-3-(3-morpholino-3-oxopropyl)-1H-indol-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 70A cho hợp chất ví dụ 39A trong ví dụ 39B.

Ví dụ 70C

tert-butyl 5-(5-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(metoxycacbonyl)phenoxy)-3-(3-morpholino-3-oxopropyl)-1H-indol-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 70B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 70D

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(3-morpholino-3-oxopropyl)-1H-indol-5-yloxy)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 70C (300mg) trong dioxan (2ml) được xử lý bằng dung dịch hydro clorua đặc (0,378ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch này được cô và cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 70E

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(3-morpholino-3-oxopropyl)-1H-indol-5-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 70D cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 70F

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 70E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 11A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,37 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,64 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (dd, 5H), 7,35 (dd, 3H), 7,29 (s,

1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,42 (s, 20H), 3,12 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,78 (d, 6H), 2,61 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

Ví dụ 71

2-(3-(benzyloxy)phenoxy)-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 71A

Axit 2-(3-(benzyloxy)phenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 33A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 71B

2-(3-(benzyloxy)phenoxy)-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 nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 71A cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,69 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,38 (m, 6H), 7,32 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,41 (m, 2H), 6,35 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,28 (m, 12H), 3,17 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

Ví dụ 72

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

Ví dụ 72A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-xyanophenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 4-xyanophenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 72B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-xyanophenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 72A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 72C

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 72B cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,66 (m, 4H), 7,53 (m, 5H), 7,37 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 6,82 (m, 3H), 6,64 (d, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,26 (m, 8H), 3,10 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,64 (dd, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ví dụ 73

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 70E cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,38 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,59 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (dd, 5H), 7,34 (dd, 4H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,85 (d, 2H), 3,44 (s, 18H), 3,28 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ví dụ 74

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

Ví dụ 74A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(3-morpholinopropyl)-1H-indol-5-yloxy)benzoat

Ví dụ 70C (107mg) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (0,7ml), sau đó bổ sung dung dịch boran 1M trong tetrahydrofuran (0,57ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch HCl 1N (1,5ml). Dung dịch thu được được gia nhiệt ở 50°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel sử dụng 10-50% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm.

Ví dụ 74B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(3-morpholinopropyl)-1H-indol-5-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 74A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 74C

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 74B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,35 (m, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,58 (m, 1H), 8,60 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,50 (dd, 5H), 7,35 (t, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (dd, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,84 (d, 2H), 3,50 (m, 15H), 3,32 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,68 (t, 2H), 1,97 (d, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,61 (d, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ví dụ 75

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

Ví dụ 75A

4-((dimetylamino)metyl)phenol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 4-hydroxybenzaldehyt cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và dimetylamin cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 75B

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-((dimetylamino)metyl)phenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục 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

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-((dimetylamino)metyl)phenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 75B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 75D

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 75C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,80 (br s, 1H), 9,60 (br s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,30 (m, 8H), 3,15 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,61 (dd, 2H), 1,23 (m, 2H).

Ví dụ 76

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

Ví dụ 76A

metyl 2-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 4-(1H-imidazol-1-yl)phenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 76B

Axit 2-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 76A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 76C

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 76B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,50 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,40-7,58 (m, 8H), 7,37 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,08-3,21 (m, 6H), 2,35 (m, 4H), 1,82(m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

Ví dụ 77

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

Ví dụ 77A

4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)benzensulfonamit

4-Aminobenzensulfonamit (6,80g), tetrahydropyran-4-carboxaldehyt (4,96g), và natri triaxetoxybohydrua (16,74g) trong tetrahydrofuran (300ml) và axit axetic (15ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và

cho vào etyl axetat. Dung dịch thu được được rửa bằng nước và nước muối, cô, và sắc ký trên silicagel với 50% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 77B

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 8B cho hợp chất ví dụ 50F và hợp chất ví dụ 77A cho hợp chất ví dụ 3I trong ví dụ 50G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,58 (br s, 1H), 9,58 (br s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,52 (m, 7H), 7,40 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,71 (br s, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,47 (d, 2H), 4,37 (v br s, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,70 (v br s, 1H), 3,50-3-40 (bao phủ, 6H), 3,26, (m, 2H), 3,05, 2,96, 2,94, 2,85 (tất cả br s, tổng 4H), 1,79 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,22 (m, 2H).

Ví dụ 78

tert-butyl 4-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)benzyl(etyl)carbamat

Ví dụ 78A

tert-butyl etyl(4-hydroxybenzyl)carbamat

Sục khí dietylamin vào dung dịch 4-hydroxybenzaldehyt (2,0g) và natri triaxetoxybohydrua (5,2g) trong diclometan (60ml) cho đến khi bão hòa. Bình phản ứng được đậy nắp lại và phản ứng được khuấy trong 24 giờ. Sau đó bổ sung dung dịch NaOH 1M (10ml) vào đó, sau đó bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (3,57g) và trietylamin (2,28ml) vào, và phản ứng được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng dung dịch NaH_2PO_4 bão hòa, chiết hai lần bằng etyl axetat, và các phần chiết gom lại được rửa bằng nước muối và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel sử dụng 20% etyl axetat/hexan làm dung môi rửa giải để thu được sản phẩm.

Ví dụ 78B

metyl 2-(4-((tert-butoxycacbonyl(etyl)amino)metyl)phenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 78A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 78C

Axit 2-(4-((tert-butoxycacbonyl(etyl)amino)metyl)phenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 78B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 78D

tert-butyl 4-(5-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)benzyl(etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 78C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H.

Ví dụ 79

tert-butyl 3-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)benzyl(etyl)carbamat

Ví dụ 79A

tert-butyl etyl(4-hydroxybenzyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3-hydroxybenzaldehyt cho 4-hydroxybenzaldehyt trong ví dụ 78A.

Ví dụ 79B

metyl 2-(3-((tert-butoxycacbonyl(etyl)amino)metyl)phenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 79A cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 79C

Axit 2-(3-((tert-butoxycacbonyl(etyl)amino)metyl)phenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 79B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 79D

tert-butyl 3-(5-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)benzyl(etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 79C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H.

Ví dụ 80

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 78D cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,63 (br s, 1H), 8,52 (br s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,46 (s, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,27 (m, 6H), 3,11 (m, 4H), 2,94 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (dd, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

Ví dụ 81

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 79D cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,60 (br s, 1H), 8,80 (br s, 1H), 8,62 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,30-7,55 (m, 7H), 7,24 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,77(d, 1H), 6,36 (s,

1H), 4,06 (s, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,27 (m, 6H), 3,11 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,34 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,61 (dd, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,19 (t, 3H).

Ví dụ 82

2-(4-(axetylamino)phenoxy)-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 82A

metyl 2-(4-axetamidophenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 4-axetamidophenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 82B

Axit 2-(4-axetamidophenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 82A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 82C

2-(4-(axetylamino)phenoxy)-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 nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 82B cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,58 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,51 (m, 7H), 7,34 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,30 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,27 (m, 9H), 3,02 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (dd, 2H), 1,24 (m, 2H).

Ví dụ 83

tert-butyl 4-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)phenylcarbamat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 18B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,37 (s,

1H), 9,32 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,44 (m, 8H), 7,34 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,28 (m, 6H), 3,09 (m, 4H), 2,33 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,47 (m, 9H), 1,26 (m, 2H).

Ví dụ 84

2-(1,1'-biphenyl-2-yloxy)-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 84A

metyl 2-(biphenyl-2-yloxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2-phenylphenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 84B

Axit 2-(biphenyl-2-yloxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 84A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 84C

2-(1,1'-biphenyl-2-yloxy)-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 2,2,2-trifloaxetat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 84B cho hợp chất ví dụ 50F và hợp chất ví dụ 1G cho hợp chất ví dụ 3I trong ví dụ 50G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,56 (v br s, 1H), 9,50 (v br s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,50 (m, 7H), 7,37 (d, 2H), 7,27 (m, 5H), 7,12 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,35 (v br s, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,70 (v br s, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,25, 3,20 (cả hai m, tổng 4H), 3,00, 2,80 (cả br s, tổng 4H), 1,83 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

Ví dụ 85

tert-butyl 3-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)phenylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 19C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,45 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,36 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,11 (m, 4H), 6,74 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,30 (m, 6H), 3,15 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 1,90 (qd, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,27 (m, 2H).

Ví dụ 86

2-(1,1'-biphenyl-3-yloxy)-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 86A

metyl 2-(biphenyl-3-yloxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3-phenylphenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 86B

Axit 2-(biphenyl-3-yloxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 86A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 86C

2-(1,1'-biphenyl-3-yloxy)-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 2,2,2-trifloaxetat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 86B cho hợp chất ví dụ 50F và hợp chất ví dụ 1G cho hợp chất ví dụ 3I trong ví dụ 50G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,82 (v br s, 1H), 9,60 (v br s, 1H), 8,72 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,55-7,20 (m, 15H), 7,00 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,53 (d, 1H), 4,35 (v br s, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,70 (v br s, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,25, 3,20 (cả hai m, tổng 4H), 3,00, 2,80 (cả br s, tổng 4H), 1,81 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,22 (m, 2H).

Ví dụ 87

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

Ví dụ 87A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(2-(dimetylamino)etyl)phenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 4-(2-(dimetylamino)etyl)phenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 87B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(2-(dimetylamino)etyl)phenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 87A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 87C

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 87B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (dd, 5H), 7,36 (m, 3H), 7,22 (m, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,52 (s, 10H), 3,35 (m, 2H), 3,26 (dd, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,83 (d, 6H), 1,91 (s, 1H), 1,61 (d, 2H), 1,27 (dt, 2H).

Ví dụ 88

2-(4-(benzyloxy)phenoxy)-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 88A

Metyl 2-(4-(benzyloxy)phenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 4-(benzyloxy)phenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 88B

Axit 2-(4-(benzyloxy)phenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 88A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 88C

2-(4-(benzyloxy)phenoxy)-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 nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 88B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,50 (m, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,41 (m, 13H), 7,20 (m, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,04 (m, 2H), 3,27 (m, 10H), 2,90 (m, 6H), 1,88 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,23 (m, 2H).

Ví dụ 89

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 32B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,58 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,22 (dd, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,70 (m, 6H), 3,30 (m, 6H), 3,00 (m, 6H), 2,83 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ví dụ 90

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 24B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 11,83 (s, 1H), 9,48 (br s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,48 (br s, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,37 (m, 6H), 3,23 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,36 (m, 3H), 1,62 (d, 2H), 1,24 (m, 2H).

Ví dụ 91

tert-butyl 4-(3-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)phenyl)piperazin-1-carboxylat

Ví dụ 91A

tert-butyl 4-(3-(5-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(metoxycacbonyl)phenoxy)phenyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế este tert-butyl 1-(3-hydroxy-phenyl)-piperazin-4-carboxylat cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 91B

Axit 2-(3-(4-(tert-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)phenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 91A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 91C

tert-butyl 4-(3-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-

ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)phenyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 91B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,41 (m, 2H), 6,21 (dd, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,41 (m, 6H), 3,34 (t, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,00 (m, 6H), 2,85 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,40 (m, 9H), 1,28 (m, 2H).

Ví dụ 92

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 71A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 11A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,72 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (m, 6H), 7,32 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,42 (s, 2H), 6,38 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,50 (m, 10H), 3,11 (m, 4H), 2,77 (s, 6H), 1,95 (m, 2H).

Ví dụ 93

2-(3-(benzyloxy)phenoxy)-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 nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 71A cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,74 (m, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (m, 6H), 7,32 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,51 (m, 6H), 3,17 (m, 10H), 2,67 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

Ví dụ 94

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

Ví dụ 94A

4-(2-(4-(benzyloxy)phenoxy)etyl)morpholin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 4-(2-cloetyl)morpholin cho 2-clo-N,N-dimetyletanamin và 4-(benzyloxy)phenol cho 3-(benzyloxy)phenol trong ví dụ 39A.

Ví dụ 94B

4-(2-morpholinoetoxy)phenol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 94A cho hợp chất ví dụ 39A trong ví dụ 39B.

Ví dụ 94C

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(2-morpholinoetoxy)phenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 94B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 94D

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(2-morpholinoetoxy)phenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 94C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 94E

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 94D cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,46 (m, 1H), 9,98 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,49 (m, 5H), 7,39 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,96 (m, 5H), 6,71 (d, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,85 (d, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,42 (s, 16H), 3,27 (m, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ví dụ 95

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-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)oxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 58B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,50 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,83 (t, 2H), 2,41 (dd, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,64 (dd, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ví dụ 96

2-(4-(benzyloxy)phenoxy)-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 nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 88B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,53 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,41 (m, 13H), 7,21 (d, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,51 (m, 6H), 3,16 (m, 10H), 2,73 (d, 2H), 1,98 (m, 2H).

Ví dụ 97

tert-butyl 4-(4-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)phenyl)piperazin-1-carboxylat

Ví dụ 97A

tert-butyl 4-(4-(5-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(metoxycacbonyl)phenoxy)phenyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế este tert-butyl 1-(4-hydroxy-phenyl)-piperazin-4-carboxylat cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 97B

Axit 2-(4-(4-(tert-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)phenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 97A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 97C

tert-butyl 4-(4-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy)phenyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 97B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,44 (m, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (m, 7H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,91 (m, 4H), 6,69 (dd, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,52 (m, 10H), 3,17 (s, 4H), 3,04 (m, 10H), 1,97 (d, 2H), 1,43 (s, 9H).

Ví dụ 98

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

Ví dụ 98A

4-(3-(benzyloxy)phenyl)pyridin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 1-(benzyloxy)-3-bromobenzen cho hợp chất ví dụ 33C và axit pyridin-4-ylboronic cho 2,4-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiazol trong ví dụ 33D.

Ví dụ 98B

3-(pyridin-4-yl)phenol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 98A cho hợp chất ví dụ 33A trong ví dụ 33B.

Ví dụ 98C

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(pyridin-4-yl)phenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 98B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 98D

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(pyridin-4-yl)phenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 98C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 98E

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 98D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,87 (m, 1H), 8,68 (d, 2H), 8,58 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,52 (m, 5H), 7,36 (m, 6H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,89 (m, 7H), 3,41 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 1,94 (m, 2H).

Ví dụ 99

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

Ví dụ 99A

4-(4-(benzyloxy)phenyl)pyridin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 1-(benzyloxy)-4-bromobenzen cho hợp chất ví dụ 33C và axit pyridin-4-ylboronic cho 2,4-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiazol trong ví dụ 33D.

Ví dụ 99B

4-(pyridin-4-yl)phenol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 99A cho hợp chất ví dụ 33A trong ví dụ 33B.

Ví dụ 99C

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(pyridin-4-yl)phenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 99B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 99D

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(pyridin-4-yl)phenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 99C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 99E

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 99D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,80 (d, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,93 (m, 5H), 7,74 (m, 1H), 7,53 (m, 5H), 7,36 (m, 3H), 7,13 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,60 (s, 4H), 4,29 (m, 2H), 3,67 (s, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 1,90 (m, 2H).

Ví dụ 100

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

Ví dụ 100A

3-(4-(benzyloxy)phenyl)pyridin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 1-(benzyloxy)-4-bromobenzen cho hợp chất ví dụ 33C và axit pyridin-3-ylboronic cho 2,4-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiazol trong ví dụ 33D.

Ví dụ 100B

4-(pyridin-4-yl)phenol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 100A cho hợp chất ví dụ 33A trong ví dụ 33B.

Ví dụ 100C

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(pyridin-4-yl)phenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 100B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 100D

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(pyridin-4-yl)phenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 100C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 100E

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 100D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,84 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,57 (m, , 1H), 8,52 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,72 (m, 5H), 7,53 (m, 5H), 7,35 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,80 (m, 8H), 3,42 (m, 4H), 3,14 (m, 8H), 1,94 (m, 2H).

Ví dụ 101

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

Ví dụ 101A

2-(4-(benzyloxy)phenoxy)-N,N-dimetylaxetamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2-clo-N,N-dimetylaxetamit cho 2-clo-N,N-dimetyletanamin và 4-(benzyloxy)phenol cho 3-(benzyloxy)phenol trong ví dụ 39A.

Ví dụ 101B

2-(4-hydroxyphenoxy)-N,N-dimetylaxetamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 101A cho hợp chất ví dụ 39A trong ví dụ 39B.

Ví dụ 101C

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy)phenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 101B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 101D

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy)phenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 101C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 101E

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 101D cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,68 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (dd, 4H), 7,34 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 6,84 (m, 4H), 6,71 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,84 (d, 2H), 3,51 (s, 10H), 3,36 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,81 (d, 6H), 1,91 (s, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ví dụ 102

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

Ví dụ 102A

metyl 4-bromo-2-(1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yloxy)benzoat

1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-ol (296mg), metyl 4-bromo-2-flobenzoat (311mg) và kali cacbonat (553mg) được kết hợp trong dimetylsulfoxit và gia nhiệt đến 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa kỹ bằng nước và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô.

Ví dụ 102B

metyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yloxy)benzoat

Ví dụ 102A (480mg) và hợp chất ví dụ 1B (457mg) được cho vào dimetoxyetan (7,5ml) trong lọ vi sóng. Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (37mg), 2-(di-tert-butylphoshpino)biphenyl (48mg) và kali phosphat ba lần (423mg) được bổ sung vào đó. Lọ này được đậy nắp lại và gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng CEM Discover trong 30 phút ở 150°C. Hỗn hợp phản ứng thô được lọc qua xelit và cô. Sản phẩm được hòa tan trong 1:1 dimetylsulfoxit:metanol và tinh chế bằng HPLC.

Ví dụ 102C

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 102B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 102D

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 102C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 9,34 (d, 1H), 8,99 (t, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,42 (m, 3H), 7,35 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 3,79 (t, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,36 (m, 12H), 1,74 (m, 2H).

Ví dụ 103

4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(metylcarbamoyl)phenoxy)-N-(4-(3-morpholinopropylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit

Ví dụ 103A

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(metylcarbamoyl)phenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3-hydroxy-N-metylbenzamit cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 103B

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(metylcarbamoyl)phenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 103A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 103C

4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(metylcarbamoyl)phenoxy)-N-(4-(3-morpholinopropylamino)-3-nitrophenylsulfonyl) benzamit bis(2,2,2-trifloaxetat)

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 103B cho hợp chất ví dụ 50F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 3I trong ví dụ

50G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,79 (v br s, 1H), 9,38 (v br s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,37 (q, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,35 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,35 (v br s, 1H), 3,99 (br m, 2H), 3,70 (v br s, 1H), 3,60, 3,50, 3,40 (tất cả br m, tổng 10H), 3,20, 310, 2,80 (tất cả br s, tổng 8H), 2,79, 2,77 (cả hai s, tổng 3H), 1,99 (m, 2H).

Ví dụ 104

4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(4-(3-(dimetylamino)propylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-2-(3-(metylcarbamoyl)phenoxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 103B cho hợp chất ví dụ 50F và hợp chất ví dụ 11A cho hợp chất ví dụ 3I trong ví dụ 50G. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,79 (v br s, 1H), 9,38 (v br s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,37 (q, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,35 (v br s, 1H), 3,80 (v br s, 1H), 3,50, (br m, 8H), 3,10, 3,05 (m, br s, 4H), 2,81, 2,80 (cả hai s, 6H), 2,78, 2,77 (cả hai s, 3H), 1,96 (m, 2H).

Ví dụ 105

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

Ví dụ 105A

2-(3-(benzyloxy)phenoxy)-N,N-dimetylaxetamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2-clo-N,N-dimetylaxetamit cho 2-clo-N,N-dimetyletanamin trong ví dụ 39A.

Ví dụ 105B

2-(3-hydroxyphenoxy)-N,N-dimetylaxetamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 105A cho hợp chất ví dụ 39A trong ví dụ 39B.

Ví dụ 105C

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy)phenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 105B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 105D

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy)phenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 105C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 105E

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 105D cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,66 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,35 (m, 3H), 7,28 (t, 1H), 7,16 (dd, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,46 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,83 (d, 2H), 3,48 (s, 10H), 3,34 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 1,89 (s, 1H), 1,60 (d, 2H), 1,26 (m, 2H).

Ví dụ 106

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

Ví dụ 106A

(Z)-tert-butyl 5-(benzyloxy)-3-(3-(dimetylamino)-3-oxoprop-1-enyl)-1H-indol-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế N,N-dimetylacrylamit cho 1-morpholinoprop-2-en-1-on trong ví dụ 70A.

Ví dụ 106B

tert-butyl 3-(3-(dimetylamino)-3-oxopropyl)-5-hydroxy-1H-indol-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 106A cho hợp chất ví dụ 39A trong ví dụ 39B.

Ví dụ 106C

tert-butyl 5-(5-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(metoxycacbonyl)phenoxy)-3-(3-(dimetylamino)-3-oxopropyl)-1H-indol-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 106B cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 106D

metyl 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(3-(dimetylamino)propyl)-1H-indol-5-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 106C cho hợp chất ví dụ 70C trong ví dụ 74A.

Ví dụ 106E

Axit 4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(3-(dimetylamino)propyl)-1H-indol-5-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 106D cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 106F

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 106E cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 10,97 (d, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,54-7,36(m, 8H), 7,22 (m, 4H), 6,86 (m, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,34-3,24 (m, 8H), 3,07 (m, 6H), 2,76 (s, 6H), 2,67 (m, 2H), 1,95 (m, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,29 (m, 4H), 0,88 (m, 2H).

Ví dụ 107

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 9A cho hợp chất ví dụ 50F và hợp chất ví dụ 11A cho hợp chất ví dụ 3I trong ví dụ 50G. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,60 (v br s, 1H), 9,40 (v br s, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (m, 2H),7,30 (br s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,55 (m 4H), 3,40 (m, 6H), 3,13 (m, 4H), 2,80, 2,79 (both s, total 6H), 1,98 (m, 2H).

Ví dụ 108

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

Ví dụ 108A

Este metyl 4-flo-2-(4-metoxy-benzyloxy)-benzoat

Bổ sung metyl 4-flo-2-hydroxybenzoat (1661mg) vào N,N-dimetylformamit (50ml). Bổ sung natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 430mg) vào, dung dịch được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, và bổ sung 1-(bromometyl)-4-metoxybenzen (2061mg) vào đó. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba ngày, bổ sung vào dung dịch HCl 0,01M, và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước hai lần, rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ trong chân không.

Ví dụ 108B

Este metyl 4-[4-(4'-clo-biphenyl-2-ylmetyl)-piperazin-1-yl]-2-(4-metoxy-benzyloxy)-benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 108A cho metyl 2-bromo-4-flobenzoat trong ví dụ 1C.

Ví dụ 108C

Axit 4-[4-(4'-clo-biphenyl-2-ylmetyl)-piperazin-1-yl]-2-(4-metoxy-benzyloxy)-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 108B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 108D

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 108C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 10,79 (br s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,53-7,41 (m, 7H), 7,38 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,69 (br s, 1H), 6,55 (dd, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,37-3,32 (m, 8H), 2,38 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (dd, 2H), 1,26 (m, 2H).

Ví dụ 109

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

Ví dụ 109A

4-((4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hỗn hợp chứa 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit, 4-(aminometyl)tetrahydro-2H-pyran-4-amin, axit clohydric và trietylamin trong dioxan (10ml) được gia nhiệt ở 110°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (10ml), và lọc.

Ví dụ 109B

N-(4-((4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-2-(3-clophenoxy)-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 6B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 109A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 8,35 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 9,0, 1,98 Hz, 1H), 7,64(d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 7,93, 1,22 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,85, 2,14 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,09, 1,98 Hz, 1H), 6,61-6,62 (m, 1H), 6,38 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 3,67-3,71 (m, 6H), 3,11 (m, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,18-2,24 (m, 6H), 1,97-1,99 (m, 2H), 1,76-1,79 (m, 2H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,39-1,42 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 110

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

Ví dụ 110A

1-(4'-clobiphenyl-2-yl)etanon

Hỗn hợp chứa 1-(2-bromophenyl)etanon (3,1g), axit 4-clophenylboronic (2,92g), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (1,202g) và Na_2CO_3 (3,30g) trong 7:2:3 dimetoxyetan/etanol/nước (50ml) được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ và cô. Phần cặn cô được tạo huyền phù trong diclometan (30ml) và lọc. Dịch lọc được nạp lên cột silicagel và sắc ký nhanh với 0%-50% diclometan/hexan.

Ví dụ 110B

tert-butyl 4-(1-(4'-clobiphenyl-2-yl)etyl)piperazin-1-carboxylat

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 110A (1,9g) trong diclometan (3ml) được xử lý bằng titan(IV) clorua 1M trong diclometan (9,06ml), làm lạnh đến 0°C, xử lý bằng tert-butyl piperazin-1-carboxylat (3,07g), khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ, xử lý bằng $NaCNBH_3$ (0,828g) trong metanol (5ml), khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, trung hòa bằng dung dịch NaOH và cô. Cặn cô được xử lý bằng etyl axetat và lọc. Dịch lọc hữu cơ được rửa bằng nước và cô. Phần cặn cô được hòa tan trong metanol/axit trifloaxetic/dimetylsulfoxit, nạp lên cột C18 pha đảo và rửa giải bằng 0-80% axetonitril trong 0,1% axit trifloaxetic nước trong 70 phút.

Ví dụ 110C

1-(1-(4'-clobiphenyl-2-yl)etyl)piperazin

Bổ sung axit trifloaxetic (6ml) vào dung dịch chứa hợp chất ví dụ 110B (650mg) trong diclometan (6ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 50 phút và cô. Phần cặn cô được hòa tan trong diclometan, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ và làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô.

Ví dụ 110D

etyl 4-(4-(1-(4'-clobiphenyl-2-yl)etyl)piperazin-1-yl)-2-(2-clophenoxy)benzoat

Ví dụ 110C (252mg) và etyl 2-(2-clophenoxy)-4-flobenzoate (272mg) in dimetylsulfoxit (15ml) được xử lý bằng kali hydrogenphosphate (219mg), khuấy ở 135°C qua đêm, cooled, pha loãng bằng diclometan, rửa bằng nước và cô. Phần cặn cô được hòa tan trong diclometan, nạp lên cột silicagel và rửa giải bằng 5% amoniac metanol 10M trong diclometan.

Ví dụ 110E

Axit 4-(4-(1-(4'-clobiphenyl-2-yl)etyl)piperazin-1-yl)-2-(2-clophenoxy)benzoic

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 110D (300mg) trong tetrahydrofuran (10ml) và metanol (10ml) ở 50°C được xử lý bằng 10% NaOH (2085µL), khuấy qua đêm, trung hòa bằng HCl và cô. Phần cặn cô được cho vào nước và chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô.

Ví dụ 110F

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

Bổ sung 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit hydroclorua (45,5mg) vào hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 110E (65mg), Ví dụ 1G (74,9mg) và 4-dimetylaminopyridin (58mg) trong diclometan (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm và cô. Phần cặn cô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (10-70% axetonitril trong 0,1% axit trifloaxetic nước / 70 phút). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô, và phần cặn cô được pha loãng bằng diclometan, trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,58 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 3H), 7,11-7,19 (m, 3H), 6,99 (t, 1H), 6,70-6,77 (m, 2H), 6,28 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,24-3,31 (m, 4H), 3,12 (s,

4H), 2,33-2,47 (m, 2H), 2,20-2,31 (m, 2H), 1,85-1,96 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,17-1,33 (m, 5H).

Ví dụ 111

N-{[4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(3,5-diclophenoxy)phenyl]sulfonyl}-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrobenzamit

Ví dụ 111A

Axit 4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzoic

Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (5ml) vào dung dịch chứa etyl 4-flo-3-nitrobenzoat (2,13g) và 1-metylpiperidin-4-amin (1,14g) trong tetrahydrofuran (40ml). Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở điều kiện hồi lưu qua đêm. Dung môi được bay hơi và cặn được hòa tan trong etyl axetat (300ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$, nước và nước muối. Sau khi bay hơi dung môi, cặn được hòa tan trong tetrahydrofuran (20ml), metanol (10ml) và nước (10ml). Sau đó, bổ sung LiOH H_2O (2g) vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp này được cô và cặn được trung hòa bằng dung dịch HCl 5%. Kết tủa được lọc, rửa bằng nước muối, và làm khô trong chân không để thu được sản phẩm.

Ví dụ 111B

4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-flobenzensulfonamit

Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (5ml) vào dung dịch chứa 2,4-diflobenzensulfonamit (1,56g) và 1-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin (2,32g) trong dimetylsulfoxit (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (300ml) và rửa bằng nước (3x) nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và bay hơi dung môi, cặn được nạp lên cột và rửa giải bằng 40% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 111C

N-(4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-flophenylsulfonyl)-4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1G bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1E và hợp chất ví dụ 1F lần lượt bằng hợp chất ví dụ 111A và hợp chất ví dụ 111B.

Ví dụ 111D

N-{[4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(3,5-diclophenoxy)phenyl]sulfonyl}-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrobenzamit

Bổ sung K_2HPO_4 (53mg) vào dung dịch chứa 3,5-diclophenol (81mg) và hợp chất ví dụ 111C (72mg) trong diglyme (3ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 200°C trong thiết bị phản ứng vi sóng CEM Discover trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc và tinh chế bằng HPLC pha đảo (10-70% axetonitril trong 0,1% axit trifloaxetic nước / 70 phút). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô, và phần cặn cô được pha loãng bằng diclometan, trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. ^1H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,56 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,36 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,79 (m, 6H), 2,22 (m, 8H), 1,29 (m, 2H).

Ví dụ 112

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

Ví dụ 112A

etyl 4-flo-2-(3-flophenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3-flophenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 112B

etyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-flophenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 112A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 112C

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-flophenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 112B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 112D

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(3-flophenoxy)-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 112C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,34 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,41 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 113

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(3-flophenoxy)-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 112C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 8,34 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,41 (m, 2H), 3,93 (dd, 2H), 3,77 (br s, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (m, 6H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 2,18 (t, 2H), 2,06 (d, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,80 (d, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 114

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(3-flophenoxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 112C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 8,74 (br m, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,73 (m, 2H), 6,50 (m, 2H), 6,44 (d, 1H), 3,64 (t, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,18 (m, 5H), 2,79 (m, 2H), 2,58 (m, 3H), 2,22 (m, 7H), 1,98 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 115

2-(2-clophenoxy)-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 34C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,33 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,03 (m, 4H), 6,87 (t, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,30 (m, 6H), 3,06 (s, 4H), 2,20 (d, 6H), 1,96 (d, 4H), 1,73 (s, 2H), 1,63 (s, 2H), 1,48 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 116

2-(2-clophenoxy)-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)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,70 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,98 (td, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,46 (dd, 2H), 3,11 (s, 4H), 2,75 (d, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,20 (d, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,82 (p, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 117

2-(2-clophenoxy)-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)benzamit

Ví dụ 117A

4-(1-xyclopentylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 1-xyclopentylpiperidin-4-amin cho 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin trong ví dụ 4A.

Ví dụ 117B

2-(2-clophenoxy)-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)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 117A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,35 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,04 (m, 4H), 6,88 (td, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,29 (s, 8H), 3,05 (d, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,20 (d, 5H), 2,07 (s, 1H), 1,95 (d, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 118

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

Ví dụ 118A

etyl 4-flo-2-(4-flophenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 4-flophenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 118B

etyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-flophenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 118A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 118C

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-flophenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 118B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 118D

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(4-flophenoxy)-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 118C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 8,39 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 6,73 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,60 (m, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 119

2-(3-clophenoxy)-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 nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G lần lượt bằng hợp chất ví dụ 36C và hợp chất ví dụ 65A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,35 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,88 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,64 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,16 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,44 (m, 3H), 2,21 (m, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,58 (m, 3H), 0,94 (s, 6H), 0,40 (m, 5H).

Ví dụ 120

2-(2-clo-4-flophenoxy)-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)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 61D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,73 (m, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,07 (m, 4H), 6,75 (m, 2H), 6,25 (d, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 121

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-(2,3-diflophenoxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 45C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 65A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,42 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,44 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,17 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,24 (m, 6H), 1,92 (m, 5H), 1,61 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,46 (m, 4H).

Ví dụ 122

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

Ví dụ 122A

metyl 4-flo-2-(2-flophenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2-flophenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 122B

metyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-flophenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 122A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 122C

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-flophenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 122B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 122D

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2-flophenoxy)-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 122C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,87 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 3,62 (m, 10H), 3,10 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,21 (m, 4H), 2,03 (s, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,46 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 123

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-(2-flophenoxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 122C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 65A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,51 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 3,97 (m, 4H), 3,21 (s, 8H), 3,21 (s, 4H), 2,83 (m, 4H), 2,22 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,47 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 124

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2-flophenoxy)-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 122C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,90 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,34 (m, 6H), 3,17 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 1,94 (m, 8H), 1,70 (m, 2H), 1,46 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 125

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2-flophenoxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 122C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,85 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,54 (m, 6H), 3,31 (m, 4H), 3,19 (m, 8H), 2,22 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,47 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

Ví dụ 126

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2-flophenoxy)-N-({4-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 126A

4-(2-morpholinoetylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2-(N-morpholinyl)-2-etylamin cho 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin trong ví dụ 4A.

Ví dụ 126B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2-flophenoxy)-N-({4-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 122C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 126A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,04 (m, 5H), 6,79 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,50 (q, , 2H), 3,32 (m, 6H), 3,14 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 127

2-(3-clophenoxy)-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 36C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,38 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,26 (m, 6H), 3,15 (m, 6H), 2,78 (m, 2H), 2,18 (m, 9H), 1,98 (m, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 128

2-(3-clophenoxy)-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)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 36C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,75 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,93 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,69 (m, 2H), 6,46 (d, 1H), 3,65 (t, 4H), 3,47 (q, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,79

(s, 2H), 2,56 (m, 4H), 2,22 (m, 6H), 1,98 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 129

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(3-flophenoxy)-N-({4-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 112C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 126A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,48 (m, 1H), 8,81 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,77 (dd, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,54 (m, 2H), 6,47 (d, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,50 (q, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,18 (s, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 130

2-(3-clophenoxy)-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)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 36C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 117A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,35 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,88 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,11 (m, 6H), 2,93 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,21 (m, 8H), 1,98 (m, 5H), 1,69 (m, 4H), 1,56 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 131

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 131A

(2-flophenyl)(triflometyl)sulfan

Metyl viologen hydroclorua (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 bằng nước (240ml) và chiết bằng dietyl ete. Phần chiết được rửa bằng dung dịch NaOH 1M, dung dịch amoni clorua bão hòa và nước muối và cô.

Ví dụ 131B

1-flo-2-(triflometylsulfonyl)benzen

Hợp chất ví dụ 131A (17,346g) trong 1:1:2 cacbon tetraclorua:axetonitril:nước (800ml) ở 25°C được xử lý bằng natri periodat (56,8g) và ruteni(III) clorua hydrat (183mg), khuấy trong 18 giờ, pha loãng bằng diclometan (100ml) và lọc qua đất điatomit (Celite®). Dịch lọc được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng diclometan. Phần chiết được rửa bằng nước muối và làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Phần cặn cô được lọc qua silicagel.

Ví dụ 131C

4-flo-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất ví dụ 131B (37,3g) trong axit closulfonic (32,8ml) ở 120°C được khuấy trong 18 giờ, làm nguội đến 25°C và hút nhỏ giọt lên nước đá nghiền. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và phần chiết được rửa bằng nước và nước muối và làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Sản phẩm thô được cho vào isopropanol (706ml) ở -78°C, xử lý bằng amoni hydroxit (98ml) trong 1 giờ, khuấy trong 1 giờ, làm dừng bằng dung dịch HCl 6M (353ml), làm ấm đến 25°C và cô. Phần cặn cô được trộn với nước và chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Phần cặn cô được kết tinh lại từ etyl axetat/hexan.

Ví dụ 131D

4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 1-metyl-4-aminopiperidin cho 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin và hợp chất ví dụ 131C cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 4A.

Ví dụ 131E

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 36C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 131D cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,00 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,79 (none, 1H), 3,11 (m, 6H), 2,90 (t, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,20 (m, 6H), 2,09 (m, 2H), 1,97 (m, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 132

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-(3-flophenoxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 112C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 65A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,43 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,73 (m, 2H), 6,56 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,98 (m, 4H), 1,85 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,50 (m, 2H), 0,41 (m, 2H).

Ví dụ 133

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-(2,3-diflophenoxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 45C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 117A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,35 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,84 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H),

6,31 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,12 (m, 6H), 2,97 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,21 (m, 8H), 1,98 (m, 5H), 1,63 (m, 8H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 134

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-(2-flophenoxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 122C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 117A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,39 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,91 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 3,26 (m, 8H), 3,17 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,23 (m, 7H), 2,00 (m, 4H), 1,64 (m, 6H), 1,40 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 135

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)-N-({4-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 45C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 126A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,77 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,91 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,45 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,23 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 136

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(thien-3-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Ví dụ 136A

Este tert-butyl 4-(2-nitro-4-sulfamoyl-phenylamino)-piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat (8,63g) được hòa tan trong 1,4-dioxan (250ml), và 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (6,00g) được bổ sung vào đó sau đó

là trietylamin (10,60ml). Dung dịch này được gia nhiệt ở 90°C trong 20 giờ và sau đó làm nguội. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và nguyên liệu này được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel sử dụng 50% etyl axetat trong hexan, gia tăng đến 100% etyl axetat và gia tăng tiếp đến 20% metanol trong diclometan.

Ví dụ 136B

3-Nitro-4-(piperidin-4-ylamino)-benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 136A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 136C

3-nitro-4-(1-(thiophen-3-ylmetyl)piperidin-4-ylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế thiophen-3-carbaldehyt cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 136B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 136D

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(thien-3-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 45C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 136C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,39 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,10 (m, 4H), 6,87 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,40 (m, 2H), 3,84 (m, 3H), 3,15 (m, 4H), 3,03 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 2,02 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 137

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-(2-flophenoxy)benzamit

Hợp chất ví dụ 122C (203mg), Ví dụ 11A (124mg), 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit hydroclorua (142mg), và 4-dimetylaminopyridin (90mg) được khuấy trong CH_2Cl_2 (8ml) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô và sản

phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng cột C18, 250 x 50 mm, 10µ, và rửa giải bằng gradien 20-100% CH_3CN trên 0,1% axit trifloaxetic trong nước, thu được sản phẩm là muối trifloaxetat. Muối này được hòa tan trong diclometan (6ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 50%. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,71 (br t, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 3,47 (dd, 2H), 3,05 (br m, 4H), 2,89 (br m, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,20 (br m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,88 (m, 2H) 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 138

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-(3-flophenoxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 112C cho hợp chất ví dụ 122C trong ví dụ 137, ^1H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,70 (br t, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 3,47 (dd, 2H), 3,10 (br m, 4H), 2,94 (br m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,23 (br m, 6H), 1,99 (s, 2H), 1,90 (m, 2H) 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 139

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-(4-flophenoxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 118C cho hợp chất ví dụ 122C trong ví dụ 137. ^1H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,75 (br t, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,00 (m, 3H), 6,75 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,47 (dd, 2H), 3,05 (br m, 4H), 2,89 (br m, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,20 (br m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,88 (m, 2H) 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 140

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)-N-[(4-{[1-(2-floetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Ví dụ 140A

Este tert-butyl 4-(2-nitro-4-sulfamoyl-phenylamino)-piperidine-1-carboxylat

Tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat (8,63g) được hòa tan trong 1,4-dioxan (250ml), và 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (6,00g) được bổ sung vào đó sau đó là trietylamin (10,60ml). Dung dịch này được gia nhiệt ở 90°C trong 20 giờ và sau đó làm nguội. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và sản phẩm được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel sử dụng 50% etyl axetat trong hexan, gia tăng đến 100% etyl axetat và gia tăng tiếp đến 20% metanol trong diclometan.

Ví dụ 140B

3-Nitro-4-(piperidin-4-ylamino)-benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 140A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 140C

4-[1-(2-flo-etyl)-piperidin-4-ylamino]-3-nitro-benzensulfonamit

Bổ sung N,N-dimetylformamit (10ml) vào Ví dụ 140B (1000mg). 1-Flo-2-iodoetan (462mg) và trietylamin (1,18ml) được bổ sung vào và dung dịch này được gia nhiệt ở 70°C trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và sản phẩm thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh trên silicagel sử dụng etyl axetat gia tăng đến 10% metanol trong diclometan.

Ví dụ 140D

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)-N-[(4-{[1-(2-floetyl)piperidin-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 45C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 140C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,41 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,76 (dd,

1H), 7,56 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,94-6,82 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,41-6,34 (m, 1H), 4,71 (t, 1H), 4,55 (t, 1H), 3,89-3,70 (m, 2H), 3,17 (br s, 4H), 3,09-2,90 (m, 4H), 2,91-2,77 (m, 3H), 2,26 (br s, 4H), 2,18 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 4H), 1,71 (q, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 141

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 36C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 126A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,81 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,93 (dt, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,62 (t, 4H), 3,50 (q, 2H), 3,20 (br s, 4H), 2,81 (br s, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,18 (t, 2H), 2,02-1,93 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 1,37-1,22 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 142

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 36C cho hợp chất ví dụ 122C trong ví dụ 137, ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,71 (br t, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 3,45 (dd, 2H), 3,09 (br m, 4H), 2,93 (br m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,23 (br m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,90 (m, 2H) 1,41 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 143

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

Ví dụ 143A

4-[3-(4-Metyl-piperazin-1-yl)-propylamino]-3-nitro-benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 1-(3-aminopropyl)-4-metylpiperazin cho tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 140A.

Ví dụ 143B

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 36C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 143A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,55 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,60 (t, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,43 (q, 2H), 3,12 (br s, 4H), 2,89 (br s, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,60-2,45 (m, 9H), 2,29-2,15 (m, 8H), 1,98 (br s, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 144

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 144A

metyl 2-(3-clophenoxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế piperazin cho hợp chất ví dụ 3F và hợp chất ví dụ 36A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 144B

metyl 2-(3-clophenoxy)-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 144A cho hợp chất ví dụ 38F trong ví dụ 38G.

Ví dụ 144C

Axit 2-(3-clophenoxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38G bằng hợp chất ví dụ 144B.

Ví dụ 144D

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-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 như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G lần lượt bằng hợp chất ví dụ 144C và hợp chất ví dụ 3I. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,33 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,17 (m, 8H), 2,87 (s, 3H), 2,63 (m, 5H), 2,26 (m, 4H), 2,13 (m, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,20 (s, 6H).

Ví dụ 145

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 145A

metyl 2-(2,3-diflophenoxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay thế piperazin cho hợp chất ví dụ 3F và hợp chất ví dụ 45A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 145B

metyl 2-(2,3-diflophenoxy)-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 145A cho hợp chất ví dụ 38F trong ví dụ 38G.

Ví dụ 145C

Axit 4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38G bằng hợp chất ví dụ 145B.

Ví dụ 145D

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G lần lượt bằng hợp chất ví dụ 145C và hợp chất ví dụ 3I. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$6) δ 8,32 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,16 (m, 8H), 2,88 (s, 3H), 2,70 (m, 4H), 2,26 (s, 4H), 2,13 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,21 (s, 6H).

Ví dụ 146

N-({4-[(1-alylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)benzamit

Ví dụ 146A

4-(1-alylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

3-nitro-4-(piperidin-4-ylamino)benzensulfonamit hydroclorua (0,27g), trietylamin (0,2ml) và 3-bromoprop-1-en (0,1g) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được bay hơi trong chân không. Hỗn hợp này được sắc ký trên silicagel với 0-20% metanol trong diclometan.

Ví dụ 146B

N-({4-[(1-alylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 45C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 146A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,39 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,86 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,36 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,37 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,13 (m, 8H), 2,74 (m, 4H), 2,17 (m, 8H), 1,98 (s, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 147

2-(3-clo-2-flophenoxy)-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 147A

metyl 2-(3-clo-2-flophenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3-clo-2-flophenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 147B

Etyl 2-(3-clo-2-flophenoxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế piperazin cho hợp chất ví dụ 3F và hợp chất ví dụ 147A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 147C

Etyl 2-(3-clo-2-flophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-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 60D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 147B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong Ví dụ 1A.

Ví dụ 147D

Axit 2-(3-clo-2-flophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 147C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 147E

2-(3-clo-2-flophenoxy)-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 147D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,33 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,02 (m, 4H), 6,84 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,43 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,12 (m, 6H), 2,84 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,11 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 148

2-(3-clo-2-flophenoxy)-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)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 147D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 4A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,71 (m, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,91 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,47 (q, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,55 (m, 6H), 2,22 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 149

2-(3-clo-2-flophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-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 149A

3-nitro-4-(3-(pyrolidin-1-yl)propylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-amin cho 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin trong ví dụ 4A.

Ví dụ 149B

2-(3-clo-2-flophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-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 nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 147D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 149A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,43 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,43 (m, 2H), 3,48 (q, 2H), 3,09 (m, 8H), 2,77 (s, 2H), 2,21 (m, 8H), 1,92 (m, 8H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 150

2-(3-clo-2-flophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 147D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 126A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,79 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (m, 4H), 6,91 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,50 (q, 2H), 3,19 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 151

2-(2-clo-6-flophenoxy)-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 151A

metyl 2-(2-clo-6-flophenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2-clo-6-flophenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 151B

metyl 2-(2-clo-6-flophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-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 151A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 151C

Axit 2-(2-clo-6-flophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 151B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 151D

2-(2-clo-6-flophenoxy)-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 151C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,51 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,56 (dd, 1H), 5,83 (d, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,15 (m, 8H), 1,97 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 152

2-(2-clo-6-flophenoxy)-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 151C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,54 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,20 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,59 (dd, 1H), 5,85 (d,

1H), 3,93 (dd, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,21 (s, 6H), 2,97 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 2,16 (m, 8H), 1,96 (s, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 154

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

Ví dụ 154A

6-flo-1H-indol-5-ol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-flo-4-nitrophenol theo công bố đơn quốc tế số WO 02/12227 (trang 78).

Ví dụ 154B

metyl 4-flo-2-(6-flo-1H-indol-5-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 3A bằng cách thay thế 2-metyl-5-indolol bằng hợp chất ví dụ 154A.

Ví dụ 154C

metyl 2-(6-flo-1H-indol-5-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 3G bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 3F và hợp chất ví dụ 3A lần lượt bằng piperazin và hợp chất ví dụ 154B.

Ví dụ 154D

metyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(6-flo-1H-indol-5-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38G bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38F và hợp chất ví dụ 38E lần lượt bằng hợp chất ví dụ 154C và hợp chất ví dụ 60D.

Ví dụ 154E

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(6-flo-1H-indol-5-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38G bằng hợp chất ví dụ 154D.

Ví dụ 154F

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G lần lượt bằng hợp chất ví dụ 154E và hợp chất ví dụ 3I. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,12 (m, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,06 (m, 8H), 2,72 (m, 6H), 2,17 (s, 6H), 1,98 (m, 5H), 1,72 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 155

2-(3-clophenoxy)-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

Ví dụ 155A

4-((1-metylpiperidin-4-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 4-aminometyl-N-metylpiperidin cho 3-(N-morpholinyl-1-propylamin trong ví dụ 4A.

Ví dụ 155B

2-(3-clophenoxy)-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 nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 36C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 155A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,45 (br t, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,60 (m, 2H),

6,38 (d, 1H), 3,02-3,12 (m, 8H), 2,77 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,41 (m, 4H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 156

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 45C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 155A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,54 (br t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 3H), 6,88 (dd, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,36 (br s, 1H), 3,16 (m, 8H), 2,89 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,27 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,91 (m, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 157

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

Ví dụ 157A

4-flo-1H-indol-5-ol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-flo-4-nitrophenol theo công bố đơn quốc tế số WO 02/12227 (trang 78).

Ví dụ 157B

metyl 4-flo-2-(4-flo-1H-indol-5-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 3A bằng cách thay thế 2-metyl-5-indolol bằng hợp chất ví dụ 157A.

Ví dụ 157C

metyl 2-(4-flo-1H-indol-5-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 3G bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 3F và hợp chất ví dụ 3A lần lượt bằng piperazin và hợp chất ví dụ 157B.

Ví dụ 157D

metyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-flo-1H-indol-5-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38G bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38F và hợp chất ví dụ 38E lần lượt bằng hợp chất ví dụ 157C và hợp chất ví dụ 60D.

Ví dụ 157E

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-flo-1H-indol-5-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38G bằng hợp chất ví dụ 157D.

Ví dụ 157F

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 157E và hợp chất ví dụ 3I. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,40 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (dd, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,03 (m, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,04 (m, 12H), 1,71 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 158

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[3-(metoxymetoxy)-2-metylphenoxy]-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 158A

Etyl 4-flo-2-(3-hydroxy-2-metylphenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2-metylbenzen-1,3-diol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 158B

etyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-hydroxy-2-metylphenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 158A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 158C

Etyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(metoxymetoxy)-2-metylphenoxy)benzoat

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 158B (0,6g), clo(metoxy)metan (0,18g) và xesi cacbonat (0,9g) được tạo huyền phù trong N,N-dimetylformamit (15ml). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng cột C18 250 × 50 mm và rửa giải bằng 20-100% CH_3CN trên 0,1% axit trifloaxetic trong nước.

Ví dụ 158D

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(metoxymetoxy)-2-metylphenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 158C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 158E

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[3-(metoxymetoxy)-2-metylphenoxy]-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 158D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^1H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,43 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,19 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,09 (m, 6H), 2,73 (m, 4H), 2,56 (s, 2H), 2,19 (m, 6H), 2,07 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 159

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

Bổ sung vào trong ống vi sóng dung tích 10ml: hợp chất ví dụ 158E (54mg) và hydro clorua (1,25M trong metanol) (0,5ml) trong tetrahydrofuran (4ml) để thu được dung dịch. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong thiết bị phản ứng vi sóng CEM Discover trong 20 phút. Dung môi được làm khô trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng cột C18 250 × 50 mm và rửa giải bằng 20-100% CH_3CN trên 0,1% axit trifloaxetic trong nước. Muối của axit trifloaxetic được phân giải trong diclometan với amoni và rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô để thu được sản phẩm bazơ tự do. ^1H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 9,38 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,83 (t, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,08 (m, 2H), 3,03 (m, 6H), 2,73 (m, 4H), 2,19 (m, 6H), 2,00 (m, 9H), 1,71 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 160

2-(3-bromophenoxy)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 160A

metyl 2-(3-bromophenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 3A bằng cách thay thế 2-metyl-5-indolol bằng 3-bromophenol.

Ví dụ 160B

metyl 2-(3-bromophenoxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 3G bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 3F và hợp chất ví dụ 3A lần lượt bằng piperazin và hợp chất ví dụ 160A.

Ví dụ 160C

metyl 2-(3-bromophenoxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38G bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38F bằng hợp chất ví dụ 160B.

Ví dụ 160D

Axit 2-(3-bromophenoxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38G bằng hợp chất ví dụ 160C.

Ví dụ 160E

2-(3-bromophenoxy)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-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 như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G lần lượt bằng hợp chất ví dụ 160D và hợp chất ví dụ 3I, respectively. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,29 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,68 (m, 3H), 6,37 (d, 1H), 5,84 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,09 (m, 6H), 2,99 (m, 5H), 2,87 (s, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,21 (s, 6H).

Ví dụ 161

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(3-iodophenoxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 161A

metyl 4-flo-2-(3-iodophenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 3A bằng cách thay thế 2-metyl-5-indolol bằng 3-iodophenol.

Ví dụ 161B

metyl 2-(3-iodophenoxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 3G bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 3F và hợp chất ví dụ 3A lần lượt bằng piperazin và hợp chất ví dụ 161A.

Ví dụ 161C

metyl 4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-iodophenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38G bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38F bằng hợp chất ví dụ 161B.

Ví dụ 161D

Axit 4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-iodophenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38G bằng hợp chất ví dụ 161C.

Ví dụ 161E

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(3-iodophenoxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G lần lượt bằng hợp chất ví dụ 161D và hợp chất ví dụ 3I. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,34 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,95 (m, 3H), 6,71 (m, 2H), 6,37 (d, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,15 (m, 8H), 2,87 (s, 3H), 2,60 (m, 4H), 2,17 (m, 8H), 1,76 (m, 1H), 1,20 (s, 6H).

Ví dụ 162

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit

Ví dụ 162A

tert-butyl 4-(2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat cho 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin trong ví dụ 4A.

Ví dụ 162B

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 36C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 162A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 162C

2-(3-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-(piperidin-4-ylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 162B cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 162D

N-(4-(1-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl)piperidin-4-ylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-2-(3-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 162C cho tert-butyl pieperazin-1-carboxylat và 2-(tert-butyldimetylsilyloxy)axetaldehyt cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 162E

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 162D (270mg) trong tetrahydrofuran khan (5ml) và tetrabutyl amoni florua (5mL dung dịch 1M trong tetrahydrofuran) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 sử dụng gradien 40-70% axetonitril/0,1% axit trifloaxetic trong nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối

trifloaxetat. Muối trifloaxetat này được hòa tan trong diclometan (6ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 50%. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,35 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,88 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,16 (m, 8H), 1,98 (s, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 163

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[1-(2-phenyletyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 162C cho tert-butyl pieperazin-1-carboxylat và 2-phenylaxetaldehyt cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A. ^1H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,37 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,30 (m, 8H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,27 (m, 6H), 2,98 (m, 8H), 2,78 (s, 2H), 2,17 (m, 8H), 1,98 (s, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 164

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

Ví dụ 164A

Etyl 2-(3,4-diclophenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2,3-diclophenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 164B

Etyl 2-(3,4-diclophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-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 164A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 164C

Axit 2-(3,4-diclophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 164B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 164D

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(3,4-diclophenoxy)-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 164C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,35 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,31 - 7,40 (m, 3H), 7,04 - 7,10 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,70 - 6,81 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,19 - 3,27 (m, 2H), 3,12 (s, 5H), 2,69 - 2,81 (m, 4H), 2,63 (s, 2H), 2,15 - 2,28 (m, 8H), 2,08 (s, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,77 (s, 1H), 1,36 - 1,45 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 165

2-(2-clo-3,5-diflophenoxy)-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 165A

Etyl 2-(2-clo-3,5-diflophenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2-clo-3,5-diflophenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 165B

Etyl 2-(2-clo-3,5-diflophenoxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế piperazin cho hợp chất ví dụ 3F và hợp chất ví dụ 165A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 165C

Etyl 2-(2-clo-3,5-diflophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-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 60D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 165B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong Ví dụ 1A.

Ví dụ 165D

Axit 2-(2-clo-3,5-diflophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 165C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 165E

2-(2-clo-3,5-diflophenoxy)-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 165D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,30 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,21 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 166

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

Ví dụ 166A

etyl 4-flo-2-(3-metoxyphenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3-metoxyphenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 166B

etyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-metoxyphenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 166A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 166C

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-metoxyphenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 166B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 166D

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(3-metoxyphenoxy)-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 166C cho hợp chất ví dụ 122C và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 11A trong ví dụ 137. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,39 (d, 1H), 8,10 (br d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,68 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,30 (m, 3H), 3,80 (br m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,18 (br m, 1H), 3,07 (br m, 4H), 2,80 (br m, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,20 (br m, 6H), 2,09 (br m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,78 (br m, 2H), 1,40 (br t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 167

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

Ví dụ 167A

metyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-formylphenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 3-hydroxybenzaldehyt cho hợp chất ví dụ 1D và hợp chất ví dụ 214A cho hợp chất ví dụ 1C trong ví dụ 1E.

Ví dụ 167B

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-formylphenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 167A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 167C

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-formylphenoxy)-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 167B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 167D

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

Hợp chất ví dụ 167C (107mg) được hòa tan trong etanol (3ml) và tetrahydrofuran (9ml), và $NaBH_4$ (13mg) được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau khi cẩn thận bổ sung dung dịch HCl 2N (0,67ml), phản ứng được cô và nguyên liệu thô được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng cột C18, 250 x 50 mm, 10µ, và rửa giải bằng gradien 20-100% CH_3CN trên 0,1% axit trifloaxetic trong nước, thu được sản phẩm là muối trifloaxetat. Muối này được hòa tan trong diclometan (6ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 50%. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$/metanol-d_4) δ 8,80 (d, 1H), 8,45 (br d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,95 (d, 4H), 6,60 (dd, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,63 (br s, 1H), 3,15 (br t, 4H), 2,82 (br s, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,35 (m, 5H), 2,28 (br t, 4H), 2,20 (br t, 2H), 2,10 (br m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,43 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 168

2-(2-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dimetylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 168A

tert-butyl 4-(benzyloxycacbonylamino)-4-metylpiperidin-1-carboxylat

Axit 1-(tert-butoxycacbonyl)-4-metylpiperidin-4-carboxylic (5,0g), diphenylphosphoryl azit (DPPA, 4,58ml), trietylamin (2,86ml), và rượu benzylic (4,26ml) được khuấy trong toluen (45ml) ở 110°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội, cô, và sắc ký trên silicagel sử dụng 10% etyl axetat/hexan làm dung môi rửa giải để thu được sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 168B

tert-butyl 4-amino-4-metylpiperidine-1-carboxylat

Hợp chất ví dụ 168A (4,5g) và etanol (100ml) được bổ sung vào 20% $Pd(OH)_2$-C, ẩm (0,900g) trong bình áp lực SS dung tích 250ml và khuấy trong 3 giờ ở áp suất 30 psi và nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc qua màng nylông và cô để thu được sản phẩm.

Ví dụ 168C

tert-butyl 4-metyl-4-(2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 168B cho 3-(n-morpholinyl)-1-propylamin trong ví dụ 4A.

Ví dụ 168D

4-(4-metylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 168C cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 168E

4-(1,4-dimetylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ 168D (1,33g), iodometan (0,29ml), và trietylamin (0,65ml) trong axetonitril (20ml) được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô và sắc ký trên silicagel sử dụng 10% metanol/diclometan làm dung môi rửa giải để thu được sản phẩm.

Ví dụ 168F

2-(2-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dimetylpiperidin-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 34C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 168E cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,55 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,34 (d, 1H), 2,94-3,12 (m, 11H), 2,70 (m, 4H), 2,27 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,41 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 169

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1,4-dimetylpiperidin-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 36C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 168E cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,49 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 3,20 (m, 4H), 3,05 (m, 6H), 2,88 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,27 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 170

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

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 162C (100mg), 1-bromo-2-(2-metoxyetoxy)etan (52mg), xesi cacbonat (70mg) trong N,N-dimetylformamit được gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 sử dụng gradien 40-70% axetonitril/0,1% TFA trong nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối trifloaxetat. Muối TFA được hòa tan trong diclometan (6ml) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 50%. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,36 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,26 (m, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,77 (m, 4H), 2,21 (m, 7H), 2,07 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 171

2-(2-clo-3-hydroxyphenoxy)-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 171A

2-clo-3-(metoxymetoxy)phenol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 2-clobenzen-1,3-diol cho hợp chất ví dụ 158B trong ví dụ 158C.

Ví dụ 171B

Metyl 2-(2-clo-3-(metoxymetoxy)phenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 171A cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 171C

Metyl 2-(2-clo-3-(metoxymetoxy)phenoxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế piperazin cho hợp chất ví dụ 3F và hợp chất ví dụ 171B cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 171D

Metyl 2-(2-clo-3-(metoxymetoxy)phenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-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 60D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 171C cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong Ví dụ 1A.

Ví dụ 171E

Axit 2-(2-clo-3-(metoxymetoxy)phenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 171D cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 171F

2-(2-clo-3-(metoxymetoxy)phenoxy)-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 171E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 171G

2-(2-clo-3-hydroxyphenoxy)-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 171F cho hợp chất ví dụ 158 trong ví dụ 159. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,89 (t, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,09 (m, 6H), 2,79 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,21 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 172

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[1-(3-phenylpropyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 162C cho tert-butyl pieperazin-1-carboxylat và 3-phenylpropanal cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,36 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,29 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,81 (m, 5H), 2,64 (m, 2H), 2,22 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 173

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

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế 1-bromo-2-metoxyetan cho 1-bromo-2-(2-metoxyetoxy)etan trong ví dụ 170. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,36 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,89 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,57 (t, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,13 (m, 6H), 2,99 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,21 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 174

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-etylpiperidin-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 36C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 47A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,34 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 - 7,71

(m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,00 - 7,14 (m, 4H), 6,85 - 6,94 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,11 (s, 5H), 2,94 (d, 2H), 2,72 - 2,81 (m, 3H), 2,12 - 2,27 (m, 8H), 1,98 (s, 2H), 1,77 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,18 (t, 3H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 175

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-isopropylpiperidin-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 36C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 41A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,98 (bs, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 - 7,73 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,61 - 6,66 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,11 (s, 6H), 2,73 - 2,83 (m, 2H), 2,14 - 2,28 (m, 9H), 1,98 (s, 3H), 1,76 (s, 2H), 1,41 (t, 3H), 1,14 - 1,29 (m, 6H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 176

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

Ví dụ 176A

Etyl 2-(3-hydroxyphenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế resorxinol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 176B

Etyl 2-(3-hydroxyphenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-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 176A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 176C

Etyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(metoxymetoxy)phenoxy)benzoat

Huyền phù chứa hợp chất ví dụ 176B (0,295g), metoxymetyl clorua (0,117ml) và xesi cacbonat (0,334g) trong N,N-dimetylformamit (3ml) được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa diclometan và nước. Lớp nước được chiết bằng diclometan. Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước (2 x), làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (silicagel, 5% - 20% etyl axetat/hexan) thu được sản phẩm.

Ví dụ 176D

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(metoxymetoxy)phenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 176C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 176E

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(metoxymetoxy)phenoxy)-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 176D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 176F

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

Huyền phù chứa hợp chất ví dụ 176E (35,5mg) trong tetrahydrofuran (3ml) và HCl (1,25M trong metanol, 2ml) được khuấy trong 1 giờ ở 60°C. Sản phẩm được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo (C8, 30% - 100% CH_3CN/nước/0,1% TFA) để thu được sản phẩm. ^1H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 9,31 (s, 1H),

8,10 (s, 1H), 7,66 - 7,73 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,34 - 7,38 (m, 2H), 7,02 - 7,09 (m, 2H), 6,95 - 7,02 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,05 (d, 4H), 2,68 - 2,80 (m, 3H), 2,20 (d, 6H), 2,08 (d, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,69 - 1,79 (m, 2H), 1,63 (s, 1H), 1,39 (d, 2H), 1,21 - 1,36 (m, 9H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 177

2-(2-clo-3-flophenoxy)-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 177A

2-clo-3-flophenol

Dung dịch chứa axit 2-clo-3-flophenylboronic (5,0 g) trong tetrahydrofuran (50 mL) và dung dịch NaOH 1M (30 mL) ở 0°C được thêm 30% dung dịch hydro peroxit (4 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng này được dập tắt bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa trong nước, axit hóa bằng dung dịch HCl đặc, và chiết hai lần bằng etyl axetat. Phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối, cô, và sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 10% etyl axetat/hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 177B

Metyl 2-(2-clo-3-flophenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 177A cho 2-metyl-5-indolol và metyl 2,4-diflobenzoat cho etyl 2,4-diflobenzoat trong ví dụ 3A.

Ví dụ 177C

metyl 2-(2-clo-3-flophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 177B cho metyl 2-bromo-4-flobenzoat và hợp chất ví dụ 3F cho hợp chất ví dụ 1B trong ví dụ 1C.

Ví dụ 177D

Axit 2-(2-clo-3-flophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 177C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 177E

2-(2-clo-3-flophenoxy)-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 177D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,39 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 2,77 (m, 6H), 2,27 (m, 4H), 2,19 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 178

2-(2-clo-3-flophenoxy)-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 177D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,28 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,80 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,28 (m, 4H), 3,09 (m, 6H), 2,84 (m, 4H), 2,73 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 2,01 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 179

2-(2-clophenoxy)-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]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34C cho hợp chất ví dụ 122C trong ví dụ 137. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,50 (br t, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,06 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,92 (ddd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,47 (dd, 2H),

3,05 (br m, 4H), 2,90 (br m, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,20 (br m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,90 (m, 2H) 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 180

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

Ví dụ 180A

Etyl 4-flo-2-(2-metoxyphenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 2-metoxyphenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 180B

Etyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-metoxyphenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 180A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 180C

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-metoxyphenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 180B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 180D

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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 180C cho hợp chất ví dụ 122C và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 11A trong ví dụ 137. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,47 (d, 1H), 8,15 (br d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,05 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 3,80 (br m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,22 (br m, 1H), 3,05 (br m, 1H), 3,00 (br m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,62 (br s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,20 (br m, 6H), 2,04 (br m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,73 (br m, 2H), 1,40 (br t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 181

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

Ví dụ 181A

Etyl 4-flo-2-(2-metylphenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 2-metylphenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 181B

Etyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-metylphenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 181A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 181C

axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-metylphenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 181B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 181D

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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 181C cho hợp chất ví dụ 122C và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 11A trong ví dụ 137. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,40 (d, 1H), 8,12 (br d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,80 (br m, 1H), 3,10 (br m, 3H), 3,05 (br m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,76 (br m, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,20 (br m, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (br m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,78 (br m, 2H), 1,40 (br t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 182

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

Ví dụ 182A

etyl 4-flo-2-(3-metylphenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 3-metylphenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 182B

etyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-metylphenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 182A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 182C

axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-metylphenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 182B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 182D

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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 182C cho hợp chất ví dụ 122C và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 11A trong ví dụ 137. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,40 (d, 1H), 8,10 (br d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,29 (d, 1H), 3,80 (br m, 1H), 3,10 (br m, 3H), 3,05 (br m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,76 (br m, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,20 (br m, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (br m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,78 (br m, 2H), 1,40 (br t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 183

2-(2-clophenoxy)-4-(4-{[6-(4-clophenyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 183A

6-(4-clophenyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldehyt

Dung dịch chứa 6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldehyt (4,6 g), axit 4-clophenylboronic (3,78 g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,232 g) trong toluen (80 mL) và metanol (30 mL) được thêm dung dịch 2N Na_2CO_3 (30 mL). Hỗn hợp được khuấy ở hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng ete (400 mL) và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4, Sau khi lọc và cô dung môi, cặn được nạp vào cột và tách rửa với 3% etyl axetat trong hexan để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 183B

metyl 2-(2-clophenoxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38G bằng cách thay hợp chất ví dụ 38E bằng hợp chất ví dụ 183A.

Ví dụ 183C

axit 2-(2-clophenoxy)-4-(4-((6-(4-clophenyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38H bằng cách thay hợp chất ví dụ 38G bằng hợp chất ví dụ 183B.

Ví dụ 183D

2-(2-clophenoxy)-4-(4-{[6-(4-clophenyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 183C và hợp chất ví dụ 3I. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,35 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,38 (m, 6H), 7,02 (m, 3H), 6,86 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,08 (m, 6H), 2,72 (m, 5H), 2,33 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 1,74 (m, 1H).

Ví dụ 184

2-(2-clophenoxy)-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

Ví dụ 184A

4-(4-metylpiperazin-1-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 4-metylpiperazin-1-amin cho 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin trong ví dụ 4A.

Ví dụ 184B

2-(2-clophenoxy)-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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 184A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,20 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (m, 6H).

Ví dụ 185

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 38H cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 184A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,16 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,15 (m, 6H), 2,99 (m, 6H), 2,88 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,26 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,20 (s, 6H).

Ví dụ 186

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 145B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 184A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,46

(d, 1H), 6,34 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,14 (m, 6H), 3,00 (m, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,26 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,21 (s, 6H).

Ví dụ 187

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit

Ví dụ 187A

tert-butyl 4-(4-(N-(2-(3-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenylamino)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 36C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 162A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 187B

2-(3-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-(piperidin-4-ylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Ví dụ 187A được xử lý bằng TFA (0,5 mL) và khuấy trong 6 giờ. Sản phẩm được cô và tinh chế bằng RP HPLC(C8, 30% - 100% CH_3CN/nước/0,1% TFA).

Ví dụ 187C

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit

Huyền phù chứa hợp chất ví dụ 187B (50 mg), xyclopropanecarbaldehyt (100 mg) và nhựa MP-$CNBH_3$ (0,2 g, 2,43 mmol/g) trong diclometan (4 mL) / metanol (3 mL) được lắc trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm được lọc, rửa bằng diclometan/metanol và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng RP HPLC(C8, 30% - 100% CH_3CN/nước/0,1% TFA) để tạo ra sản phẩm. ^1H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,67 - 7,75 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,07 (d, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,12 (s, 5H), 2,71 - 2,80 (m, 3H), 2,13 - 2,28 (m, 9H), 1,98 (s, 3H), 1,79 (s, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,99 - 1,11 (m, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,84 (d, 1H), 0,63 (d, 2H), 0,33 (s, 2H).

Ví dụ 188

2-(2-clophenoxy)-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]benzamit

Ví dụ 188A

tert-butyl 4-(4-(N-(2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenylamino)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 162A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 188B

2-(3-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-(piperidin-4-ylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 188A cho hợp chất ví dụ 187A trong ví dụ 187B.

Ví dụ 188C

2-(2-clophenoxy)-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]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 188B cho hợp chất ví dụ 187B trong ví dụ 187C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,41 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 3H), 7,04 - 7,16 (m, 4H), 6,94 (t, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,02 - 3,15 (m, 5H), 2,95 (s, 2H), 2,69 - 2,82 (m, 3H), 2,13 - 2,28 (m, 8H), 1,97 (s, 3H), 1,83 (s, 2H), 1,32 - 1,46 (m, 3H), 0,99 - 1,10 (m, 1H), 0,94 (s, 6H), 0,76 - 0,90 (m, 1H), 0,59 - 0,71 (m, 2H), 0,34 (d, 2H).

Ví dụ 189

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-(dimetylamino)-2-oxoetyl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 2-clo-N,N-dimetylaxetamit cho 1-bromo-2-(2-metoxyetoxy)etan trong ví dụ 170. ^{1}H NMR

(400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,85 (m, 8H), 3,16 (m, 4H), 2,96 (m, 7H), 2,82 (m, 2H), 2,11 (m, 8H), 1,47 (s, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 190

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2-morpholin-4-yletyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 162C cho tert-butyl pieperazien-1-carboxylat và 2-morpholinoaxetaldehyt cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,46 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,96 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1,83Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,82 (m, 10H), 3,27 (m, 4H), 3,09 (m, 6H), 2,81 (m, 7H), 2,23 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,48 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 191

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

Ví dụ 191A

4-((4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 4-(aminometyl)tetrahydro-2H-pyran-4-amin cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1G.

Ví dụ 191B

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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 191A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,57 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,18 (s, 3H), 7,79 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,01-7,03

(m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,73-6,76 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,85 (d, 2H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,14 (br s, 2H), 2,23 (s, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,82-1,87 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 2H), 1,47 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 192

2-(2-clophenoxy)-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]benzamit

Ví dụ 192A

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 4-(aminometyl)-1-metylpiperidin-4-ol cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1G.

Ví dụ 192B

2-(2-clophenoxy)-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]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 192A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 9,38 (s, 1H), δ 8,65 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,70-6,74 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,60 (d, 2H), 3,47 (d, 2H), 3,10-3,17 (m, 4H), 2,80-2,81 (m, 4H), 2,23 (s, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,76-1,85 (m, 4H), 1,47 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 193

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 154E và hợp chất ví dụ 49C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,08 (m, 4H), 6,60 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,04 (m, 7H), 2,71 (m, 3H), 2,16 (m, 6H), 1,99 (m, 4H), 1,49 (m, 10H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 194

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

Ví dụ 194A

(S)-tert-butyl 3-(2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)pyrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế (S)-tert-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat cho tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 140A.

Ví dụ 194B

(S)-tert-butyl 3-(4-(N-(2-(3-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenylamino)pyrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 194A cho hợp chất ví dụ 1G và hợp chất ví dụ 36C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H.

Ví dụ 194C

(S)-2-(3-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-(pyrolidin-3-ylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 194B cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 194D

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

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 194C (470 mg) trong tetrahydrofuran (3 mL) và axit axetic (1 mL) được thêm 37% dung dịch formaldehyt trong nước (0,42 mL) và nhựa MP-$CNBH_3$ (947 mg, 2,38 mmol/g)). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nhựa được lọc hết và hỗn hợp phản ứng được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh, tách rửa với etyl axetat, rồi đến gradien 3-10% metanol/diclometan. ^1H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 8,42 (d, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,95 (m,

1H), 6,76 (dd, 1H), 6,67 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,16 (m, 7H), 2,83 (m, 4H), 2,61 (br m, 1H), 2,27 (m, 4H), 2,18 (m, 3H), 1,98 (m, 3H), 1,41 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 195

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-metylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Ví dụ 195A

(R)-tert-butyl 3-(2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)pyrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế (R)-tert-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat cho tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 140A.

Ví dụ 195B

(R)-tert-butyl 3-(4-(N-(2-(3-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrophenylamino)pyrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 195A cho hợp chất ví dụ 1G và hợp chất ví dụ 36C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H.

Ví dụ 195C

(R)-2-(3-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-(pyrolidin-3-ylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 195B cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 195D

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-metylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 195C cho hợp chất ví dụ 194C trong ví dụ 194D. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 8,36 (d, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,64 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 4,01

(s, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,13 (m, 5H), 2,76 (m, 2H), 2,69 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,24 (m, 7H), 1,90 (br s, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 197

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-[3-(1H-pyrol-2-yl)phenoxy]benzamit

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 161 (0,095 g), axit 1-(tert-butoxycacbonyl)-1H-pyrol-2-ylboronic (0,025 g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,012 g), và CsF (0,046 g) trong dimetoxyetan (2 mL) và metanol (1 mL) được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng CEM Discover (80 °C, 20 phút). Hỗn hợp phản ứng được cho phân bố vào nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được phân tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat nữa. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được xử lý bằng HCl 4 N trong dioxan. Dung môi được loại bỏ, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha nghịch để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,11-7,25 (m, 5H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,66 (d, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,05(s, 6H), 2,73 (s, 2H), 2,18-2,24 (m, 6H), 1,74 (s, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 198

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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 112C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 192A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,63-7,66 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,62-6,65 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,36-6,40 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 3,09 (s, 6H), 2,92 (br s, 2H), 2,76 (a, 2H), 2,62-2,64 (m, 2H), 2,18-2,23 (m, 6H), 1,93 (d, J = 5,49 Hz, 2H), 1,72-1,76 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 199

2-(3-clophenoxy)-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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 36C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 184A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,14 (m, 4H), 2,96 (m, 6H), 2,78 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,21 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 200

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 200A

2,3-diflo-4-nitrophenol

Dung dịch chứa 2,3-diflo-4-nitroanisol (10 g) trong 48% HBr (60 mL) và 30% HBr trong axit axetic (30 mL) được khuấy ở 120^{o}C qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng etyl axetat (3x 200 mL) và phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 200B

6,7-diflo-1H-indol-5-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như trong ví dụ 154A bằng cách thay 2-flo-4-nitrophenol bằng hợp chất ví dụ 200A.

Ví dụ 200C

metyl 2-(6,7-diflo-1H-indol-5-yloxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 3A bằng cách thay 2-metyl-5-indolol bằng hợp chất ví dụ 200B.

Ví dụ 200D

metyl 2-(6,7-diflo-1H-indol-5-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 3G bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 3F và hợp chất ví dụ 3A bằng piperazin và hợp chất ví dụ 200C.

Ví dụ 200E

metyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(6,7-diflo-1H-indol-5-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38G bằng cách thay hợp chất ví dụ 38F và hợp chất ví dụ 38E bằng hợp chất ví dụ 200D và hợp chất ví dụ 60D.

Ví dụ 200F

Axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(6,7-diflo-1H-indol-5-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38H bằng cách thay hợp chất ví dụ 38G bằng hợp chất ví dụ 200E.

Ví dụ 200G

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 200F và hợp chất ví dụ 3I. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,63 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,12 (m, 8H), 2,73 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,14 (m, 10H), 1,74 (m, 3H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 201

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 200F và hợp chất ví dụ 49C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,05 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,64

(m, 2H), 6,36 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,01 (m, 8H), 2,73 (s, 2H), 2,25 (m, 8H), 1,97 (m, 5H), 1,53 (m, 8H), 0,94 (m, 6H).

Ví dụ 202

tert-butyl 4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)-1H-indol-1-carboxylat

Ví dụ 202A

etyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 4-hydroxyindol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 202B

etyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 202A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 202C

axit 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 202B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 202D

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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 202C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H, ngoại trừ 2-10% metanol trong CH_2Cl_2 được sử dụng cho sắc ký.

Ví dụ 202E

tert-butyl 4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)-1H-indol-1-carboxylat bis(2,2,2-trifloaxetat)

Hợp chất ví dụ 202D (0,58 g) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (30 mL), rồi di-tert-butyl dicacbonat (0,14 g) và 4-dimetylaminopyridin (0,02 g) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho 60 giờ. Phản ứng này được lọc qua xelit, cô, và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế bằng cách sử dụng cột C18 250 × 50 mm, tách rửa với 20-100% CH_3CN so với 0,1% axit trifloaxetic trong nước, tạo ra sản phẩm là muối trifloaxetat. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,80 (v br s, 1H), 9,65, 9,45 (cả hai v br s, tổng 2H), 8,55 (d, 1H), 8,12 (br d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,05 (v br s, 1H), 3,85 (v br s, 1H), 3,60, 3,50, 3,40 (tất cả v br m, tổng 10H), 3,10 (v br m, 2H), 2,95, 2,90 (cả hai br m, tổng 5H), 2,20 br m, 4H), 2,05 (br s, 2H), 1,80 (br m, 1H), 1,67 (s, 9H), 1,45 (br t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 203

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit

Ví dụ 203A

4-(4-(dimetylamino)xyclohexylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế N^1,N^1-dimetylxyclohexan-1,4-diamin cho 1-isopropylpiperidin-4-amin trong ví dụ 41A.

Ví dụ 203B

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 36C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 203A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 9,16 (d, 1H), 8,31 - 8,39 (m, 2H), 8,03 - 8,07 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,08 - 7,17 (m, 4H), 7,00 - 7,04 (m, 1H), 6,91 - 6,99 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,44 - 3,52 (m, 1H), 3,14 - 3,20 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,31 (t, 2H), 2,22 - 2,28 (m, 4H), 2,09 - 2,15 (m, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,97 - 2,02 (m, 2H), 1,47 - 1,56 (m, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,27 - 1,37 (m, 2H), 1,25 (s, 1H), 0,93 - 0,98 (m, 6H).

Ví dụ 204

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit

Ví dụ 204A

4-(4-(dietylamino)xyclohexylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế N^1,N^1-dietylxyclohexan-1,4-diamin cho 1-isopropylpiperidin-4-amin trong ví dụ 41A.

Ví dụ 204B

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dietylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dietylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 36C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 204A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 9,18 (d, 1H), 8,32 - 8,39 (m, 2H), 8,05 - 8,09 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,08 - 7,13 (m, 3H), 6,98 - 7,05 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,43 - 3,50 (m, 1H), 3,13 - 3,19 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,72 (t, 1H), 2,63 (q, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,22 - 2,28 (m, 4H), 2,11 (d, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,40 - 1,48 (m, 4H), 1,24 - 1,34 (m, 2H), 1,10 (t, 6H), 0,93 - 0,99 (m, 6H).

Ví dụ 205

Trans-2-(3-clophenoxy)-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

Ví dụ 205A

trans-4-(4-morpholinoxyclohexylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế trans 4-morpholinoxyclohexanamin cho 1-isopropylpiperidin-4-amin trong ví dụ 41A.

Ví dụ 205B

Trans-2-(3-clophenoxy)-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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 36C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 205A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 9,17 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,73 - 3,78 (m, 4H), 3,43 - 3,50 (m, 1H), 3,15 - 3,21 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,50 - 2,54 (m, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,21 - 2,27 (m, 5H), 2,11 (d, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,36 - 1,43 (m, 4H), 1,28 - 1,34 (m, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 206

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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 137 bằng cách thay hợp chất ví dụ 122C bằng hợp chất ví dụ và hợp chất ví dụ 111A bằng hợp chất ví dụ 3I. ^{1}H NMR (400 MHz, CH_2CD_2) δ 8,80 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,55 (t, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 4H), 7,17 - 7,28 (m, 4H), 7,10 - 7,15 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,53 - 3,64 (m, 1H), 3,39 (q, 1H), 3,01 - 3,12 (m, 4H), 2,77 (t, 2H), 2,38 - 2,46 (m, 2H), 2,15 - 2,31 (m, 7H), 2,05 (d, 2H), 1,63 - 1,74 (m, 2H), 1,22 (d, 3H).

Ví dụ 207

2-(2-clo-4-hydroxyphenoxy)-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 207A

2-clo-4-(metoxymetoxy)phenol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 2-clobenzen-1,4-diol cho hợp chất ví dụ 158B trong ví dụ 158C.

Ví dụ 207B

Etyl 2-(2-clo-4-(metoxymetoxy)phenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 207A cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 207C

Etyl 2-(2-clo-4-(metoxymetoxy)phenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế piperazin cho hợp chất ví dụ 3F và hợp chất ví dụ 207B cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 207D

Etyl 2-(2-clo-4-(metoxymetoxy)phenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 60D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 207C cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong vVí dụ 1A.

Ví dụ 207E

axit 2-(2-clo-4-(metoxymetoxy)phenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 207D cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 207F

2-(2-clo-4-(metoxymetoxy)phenoxy)-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 207E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 207G

2-(2-clo-4-hydroxyphenoxy)-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 207F cho hợp chất ví dụ 158 trong ví dụ 159, ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 12,30 (br. s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,09 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,13 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,96 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 208

2-(2-clo-4-hydroxyphenoxy)-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

Ví dụ 208A

2-(2-clo-4-(metoxymetoxy)phenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(4-(4-metylpiperazin-1-ylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 207E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 184A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 208B

2-(2-clo-4-hydroxyphenoxy)-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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 208A cho hợp chất ví dụ 158E trong ví dụ 159, ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 12,33 (br. s, 1H), 9,28 (m, 2H), 8,44 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,94 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,13 (m, 4H), 2,94 (m, 4H), 2,81 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 2,19 (m, 10H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (m, 6H).

Ví dụ 209

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-4-yl)oxy]-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 209A

metyl este của axit 6-Flo-4-metoxy-1H-indol-2-carboxylic

Dung dịch natri metoxit (25% trọng lượng trong metanol, 22,25 mL) và metanol (52 mL) được thêm vào bình và làm lạnh đến -20°C bằng cách sử dụng bể axetonitril/đá khô. Etyl 2-azidoaxetat (25% trọng lượng trong etanol, 50,3g) và 4-flo-2-metoxybenzaldehyt (5,00 g, được hòa tan trong dung dịch etyl 2-azidoaxetat) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch natri metoxit đang khuấy ở -20°C. Sau đó, dung dịch này được khuấy ở -20°C trong 3,5 giờ, rồi ở 0°C trong một giờ. Dung dịch này được rót lên nước đá, lọc chân không, và rửa bằng nước. Chất rắn đã lọc được cho vào xylen

(100 mL), rửa hai lần bằng nước muối, và làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat khan và lọc. Trong bình riêng biệt, xylen (50 mL) được cho vào đến hồi lưu. Dung dịch xylem chứa nguyên liệu đã lọc được thêm nhỏ giọt vào xylem hồi lưu. Sau đó, dung dịch này được hồi lưu trong năm giờ, làm nguội, và đặt vào tủ lạnh trong 16 giờ. Kết tủa được lọc hết. Thể tích nước lọc được giảm bằng chân không để tạo ra phần kết tủa thứ hai, phần này được rửa bằng hexan, rồi 5% etyl axetat trong hexan và kết hợp với nguyên liệu trong phần nước lọc thứ nhất.

Ví dụ 209B

axit 6-Flo-4-metoxy-1H-indol-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 209A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 209C

6-Flo-4-metoxy-1H-indol

Hợp chất ví dụ 209B (1775 mg) được hòa tan trong N-metylpyrolidinon (75 mL), và bột đồng (2157 mg) được thêm vào. Dung dịch này được khuấy để giữ bột đồng được tạo huyền phù và dung dịch được chia vào chín lọ phản ứng vi sóng, mỗi lọ chứa thanh khuấy. Mỗi lọ được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng CEM Discover ở 260°C cho 25 phút có khuấy. Các lọ này được kết hợp lại, thêm vào nước, và chiết bằng etyl ete. Ete được rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung dịch này được lọc và nước lọc được cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 10% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 209D

6-Flo-1H-indol-4-ol

Nhôm clorua (727 mg) được thêm vào diclometan (20 mL), hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C, và benzylmercaptan (4512 mg) được thêm vào. Ví dụ 209C (600 mg) được hòa tan trong diclometan (5 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Dung dịch được trộn trong 30 phút ở 0°C. Benzylmercaptan (451 mg) và nhôm clorua (727 mg) được thêm vào, và dung dịch được khuấy trong 75 phút ở 0°C. Phản ứng này được dập tắt bằng cách thêm 1M dung dịch HCl. Dung dịch được chiết bằng etyl axetat, rồi rửa kỹ bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, nước lọc được cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 5% etyl axetat trong hexan làm tăng đến 20% etyl axetat trong hexan và tăng lại đến 50% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 209E

etyl este của axit 4-Flo-2-(6-flo-1H-indol-4-yloxy)-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 209D cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 209F

etyl este của axit 4-{4-[2-(4-Clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-(6-flo-1H-indol-4-yloxy)-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 209E cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 209G

axit 4-{4-[2-(4-Clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-(6-flo-1H-indol-4-yloxy)-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 209F cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 209H

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-4-yl)oxy]-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 209G cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,14 (br s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,26 (t, 1H), 5,97 (dd, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 2H), 3,05 (br s, 4H), 2,83-2,70 (m, 2H), 2,74 (br s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,25-2,12 (m, 6H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,72 (q, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 210

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-4-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 209G cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,16 (br s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,57

(d, 1H), 7,38-7,32 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,26 (t, 2H), 6,00 (d, 1H), 3,99-3,89 (m, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,72 (br s, 2H), 2,27-2,12 (m, 8H), 2,09-1,95 (m, 4H), 1,86-1,48 (m, 8H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 211

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

Ví dụ 211A

4-(4-metylpiperazin-1-ylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 4-metylpiperazin-1-amin cho 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin và hợp chất ví dụ 131C cho 4-Flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 4A.

Ví dụ 211B

2-(2-clo-4-(metoxymetoxy)phenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(4-(4-metylpiperazin-1-ylamino)-3-(triflometylsulfonyl)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 207E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 211A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 211C

2-(2-clo-4-hydroxyphenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(4-(4-metylpiperazin-1-ylamino)-3-(triflometylsulfonyl)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 211B cho hợp chất ví dụ 158E trong ví dụ 159, ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,90 (m, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,21 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 3H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 212

2-({1,3-bis[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-indol-4-yl}oxy)-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]benzamit

Ví dụ 212A

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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 202C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 11A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 212B

2-({1,3-bis[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-indol-4-yl}oxy)-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]benzamit

Hợp chất ví dụ 212A (0,25 g) được hòa tan trong metanol (0,60 mL), thêm 37% (trọng lượng) formaldehyt trong nước (0,22 mL) và 1-metylpiperazin (0,33 mL). Phản ứng này được đun nóng ở 60°C trong hai giờ, rồi làm nguội và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế bằng cách sử dụng cột C18, 250 x 50 mm, 10µ, và tách rửa với gradien 20-100% CH_3CN so với 0,1% axit trifloaxetic trong nước, tạo ra sản phẩm là muối trifloaxetat. Muối này được hòa tan trong diclometan (6 mL) và rửa bằng 50% dung dịch $NaHCO_3$, Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,68 (br t, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,67 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,58 (d, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,20 (v br s, 4H), 3,05 (v br s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,60 (v br s, 2H), 2,40 (br m, 6H), 2,20 (m, 21H), 2,09 (s, 3H), 1,98 (s, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,42 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 213

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-({3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-indol-4-yl}oxy)benzamit

Ví dụ 212A (0,13 g) trong metanol (0,30 mL) được thêm 37% (trọng lượng) formaldehyt trong nước (0,022 mL) và 1-metylpiperazin (0,035 mL). Phản ứng này

được đun nóng ở 60°C cho 50 phút, rồi làm nguội và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế bằng cách sử dụng cột C18, 250 x 50 mm, 10µ, và tách rửa với gradien 20-100% CH_3CN so với 0,1% axit trifloaxetic trong nước, tạo ra sản phẩm là muối trifloaxetat. Muối này được hòa tan trong diclometan (6 mL) và rửa bằng 50% dung dịch $NaHCO_3$, Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 8,68 (br t, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (br d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,60 (m, 2H), 5,65 (d, 1H), 4,33 (br s, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,20 (v br s, 4H), 3,03 (v br s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,60 (v br s, 2H), 2,42 (br m, 2H), 2,20 (m, 15H), 1,98 (s, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,42 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 214

2-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrophenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)-N,N-dimetylbenzamit

Ví dụ 214A

metyl 2-bromo-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 3F cho hợp chất ví dụ 1B trong ví dụ 1C.

Ví dụ 214B

metyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(dimetylcarbamoyl)phenoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 214A cho hợp chất ví dụ 1C và 2-hydroxy-N,N-dimetylbenzamit cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 214C

axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(dimetylcarbamoyl)phenoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 214B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 214D

2-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrophenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)-N,N-dimetylbenzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 214C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,75 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,19 (m, 6H), 2,01 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,24 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 215

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-{[2-(triflometyl)-1H-indol-4-yl]oxy}benzamit

Ví dụ 215A

metyl 2-(3-amino-2-metylphenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 3-amino-2-metylphenol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 215B

(E)-metyl 2-(3-(1-clo-2,2,2-trifloetylidenamino)-2-metylphenoxy)-4-flobenzoat

Hỗn hợp chứa trietylamin (0,476 g) và triphenylphosphin (3,05 g) trong CCl_4 (10 mL) được thêm axit trifloaxetic (0,477 g) nhỏ giọt ở 0 °C. Dung dịch được khuấy trong 10 phút. Dung dịch này được thêm hợp chất ví dụ 215A (1,08 g) trong CCl_4 (5 mL). Dung dịch được đun nóng dưới hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được cô, và pha loãng bằng etyl axetat/hexan với tỷ lệ 3:7. Chất rắn được lọc hết, và nước lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel tách rửa với etyl axetat/hexan tỷ lệ 1:10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 215C

(E)-metyl 2-(2-(bromometyl)-3-(1-clo-2,2,2-trifloetylidenamino)phenoxy)-4-flobenzoat

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 215B (1,4 g), N-bromosucxinimit (0,671 g), và benzoyl peroxit (0,044 g) trong CCl_4 (20 mL) được đun nóng dưới hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi làm nguội, chất rắn được lọc hết. Nước lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel tách rửa với 1:20 etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 215D

metyl 4-flo-2-(2-(triflometyl)-1H-indol-4-yloxy)benzoat

Magie (0,081 g) trong tetrahydrofuran (10 mL) được xử lý bằng hợp chất ví dụ 215C (1,3 g) trong tetrahydrofuran (5 mL) nhỏ giọt ở 0 °C. Sau khi thêm xong, hai tinh thể I_2 được thêm vào phản ứng này. Sau khi khuấy trong 2 giờ, magie bắt đầu biến mất. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 6 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, và chiết bằng etyl axetat. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat nữa. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel tách rửa với 1:4 etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 215E

metyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(triflometyl)-1H-indol-4-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 215D cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 215F

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 215E (0,13 g) và lithi iodua (0,534 g) trong pyridin (2 mL) được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng CEM Discover (130 °C, 30 phút). Pyridin được loại bỏ dưới chân không, và cặn được cho phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat nữa. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha nghịch để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Ví dụ 215G

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-{[2-(triflometyl)-1H-indol-4-yl]oxy}benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 215F cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 12,29 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,00-7,12 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,06-3,09 (m, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,62-2,64 (m, 2H), 2,16-2,19 (m, 6H), 2,03-2,05 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,79-1,82 (m, 2H), 1,66-1,68 (m, 2H), 1,49-1,57 (m, 2H), 1,96 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 216

2-(2-clo-4-hydroxyphenoxy)-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 216A

2-(2-clo-4-(metoxymetoxy)phenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 207E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 216B

2-(2-clo-4-hydroxyphenoxy)-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 216A cho hợp chất ví dụ 158E trong ví dụ 159, ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 9,83 (br. s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (br. s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,22 (d, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,07 (m, 6H), 2,75 (s, 2H), 2,19 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,68 (m, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 217

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-{[6-(triflometyl)-1H-indol-5-yl]oxy}benzamit

Ví dụ 217A

4-nitro-2-(triflometyl)phenol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 200A bằng cách thay 2, 3-diflo-4-nitroanisol bằng 2-triflometyl-4-nitroanisol.

Ví dụ 217B

6-(triflometyl)-1H-indol-5-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự với cách của 2-flo-4-nitrophenol trong WO 02/12227 (trang 78).

Ví dụ 217C

metyl 4-flo-2-(6-(triflometyl)-1H-indol-5-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 3A bằng cách thay 2-metyl-5-indolol bằng hợp chất ví dụ 217B.

Ví dụ 217D

metyl 4-(piperazin-1-yl)-2-(6-(triflometyl)-1H-indol-5-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 3G bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 3F và hợp chất ví dụ 3A bằng piperazin và hợp chất ví dụ 217C.

Ví dụ 217E

metyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(6-(triflometyl)-1H-indol-5-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38G bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 38F và hợp chất ví dụ 38E bằng hợp chất ví dụ 217D và hợp chất ví dụ 60D.

Ví dụ 217F

axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(6-(triflometyl)-1H-indol-5-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 38G bằng hợp chất ví dụ 217E.

Ví dụ 217G

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-{[6-(triflometyl)-1H-indol-5-yl]oxy}benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 217F và hợp chất ví dụ 3I. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,38 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,02 (m, 4H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,05 (m, 7H), 2,72 (s, 3H), 2,25 (m, 7H), 1,98 (m, 5H), 1,72 (m, 3H), 1,38 (t, 3H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 218

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-{[6-(triflometyl)-1H-indol-5-yl]oxy}benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 217F và hợp chất ví dụ 49C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,42 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,03 (m, 5H), 6,69 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,91 (m, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,02 (m, 8H), 2,72 (s, 2H), 2,25 (m, 10H), 1,95 (m, 4H), 1,48 (m, 5H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 219

2-[(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)metoxy]-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 219A

metyl 2-((2-aminothiazol-4-yl)metoxy)-4-flobenzoat

Hỗn hợp chứa metyl 4-flo-2-hydroxybenzoat (552 mg), axit 4-(clometyl)thiazol-2-amin hydrochloric (600 mg) và Cs_2CO_3 (2,64 g) trong 15 mL N,N-dimetylformamit được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Nước được thêm và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (2x), rửa bằng nước (2x) và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 10-50% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải.

Ví dụ 219B

metyl 2-((2-aminothiazol-4-yl)metoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 219A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 219C

metyl 2-((2-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-yl)metoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 219B (280 mg), 4-(dimetylamino)pyridin (2,94 mg), trietylamin (81 µL) trong 10 mL tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng được thêm dung dịch chứa di-tert-butyl dicacbonat (134 µL) trong 3 mL tetrahydrofuran thông qua ống thông. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và được cho phân bố giữa nước và etyl axetat. Pha nước được chiết bằng etyl axetat và chất hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn dầu được sắc ký trên silicagel bằng 25-60% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 219D

axit 2-((2-(tert-butoxycacbonylamino)thiazol-4-yl)metoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 219C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 219E

tert-butyl 4-((5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)metyl)thiazol-2-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế lần lượt Ví dụ 219D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 219F

2-((2-aminothiazol-4-yl)metoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất ví dụ 219E cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 0,96 (s, 6H) 1,36 - 1,78 (m, 8H) 1,99 (m, 2H) 2,14 - 2,31 (m, 7H) 2,40 - 2,64 (m, 3H) 2,78 (m, 2H) 2,92 (d, 2H) 3,16 - 3,43 (m, 10H) 3,75 (m, 1H) 3,84 - 3,96 (m, 2H) 5,01 (s, 2H) 6,51

(d, 1H) 6,57 (s, 1H) 6,63 (s, 1H) 6,93 (s, 2H) 7,06 (d, 2H) 7,28 (d, 1H) 7,37 (d, 2H) 7,45 (d, 1H) 7,93 (dd, 1H) 8,28 (d, 1H) 8,62 (d, 1H).

Ví dụ 220

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 200F và hợp chất ví dụ 184A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,72 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,54 (dd, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 2,98 (m, 11H), 2,73 (s, 2H), 2,40 (s, 4H), 2,17 (m, 7H), 1,95 (s, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 221

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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 184A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,23 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 2,94 (m, 10H), 2,71 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (m, 6H).

Ví dụ 222

tert-butyl 4-[(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)metyl]-1,3-thiazol-2-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 219D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 0,96 (s, 6H) 1,37 - 1,54 (m, 12H) 1,60 - 1,79 (m, 2H) 1,97 - 2,08 (m, 3H) 2,15 - 2,30 (m, 7H) 2,38 (s, 3H) 2,78 (s, 2H) 2,91 (d, 2H) 3,17 - 3,26 (m, 5H) 3,69 - 3,84 (m, 1H) 5,08 (s, 2H) 6,48 (d, 1H) 6,53 (s, 1H) 7,07 (d,

2H) 7,17 (s, 1H) 7,23 (d, 1H) 7,37 (d, 2H) 7,43 (d, 1H) 7,90 (dd, 1H) 8,22 (d, 1H) 8,58 (d, 1H) 10,39 (s, 1H) 11,35 (s, 1H).

Ví dụ 223

2-[(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)metoxy]-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 222 cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 0,96 (s, 6H) 1,42 (t, 2H) 1,59 - 1,76 (m, 2H) 1,92 - 2,06 (m, 3H) 2,16 - 2,42 (m, 11H) 2,78 (s, 4H) 3,20 - 3,26 (m, 5H) 3,67 - 3,82 (m, 1H) 4,99 (s, 2H) 6,50 (d, 1H) 6,55 (s, 1H) 6,62 (s, 1H) 6,91 (s, 2H) 7,08 (d, 2H) 7,26 (d, 1H) 7,37 (d, 2H) 7,45 (d, 1H) 7,93 (dd, 1H) 8,24 (d, 1H) 8,60 (d, 1H).

Ví dụ 224

2-[3-(acetylamino)phenoxy]-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 224A

metyl 2-(3-axetamidophenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 3-axetamidophenol cho hợp chất ví dụ 1D trong ví dụ 1E.

Ví dụ 224B

axit 2-(3-axetamidophenoxy)-4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 224A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 224C

2-[3-(acetylamino)phenoxy]-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 224B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,48 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,36 (m,

2H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 6,75 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,30 (m, 6H), 3,16 (m, 4H), 2,35 (s, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ví dụ 225

2-[3-(acetylamino)phenoxy]-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 224B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 9,86 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,09 (m, 4H), 6,98 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 3,95 (dd, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,36 (m, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,77 (m, 4H), 2,17 (m, 8H), 1,98 (m, 5H), 1,66 (m, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 226

2-[(2-clophenyl)amino]-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 226A

metyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-clophenylamino)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 214A (500 mg), xesi cacbonat (429 mg), paladi (II) axetat (21 mg), rac-BINAP (2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl) (58,5 mg) và toluen (6,4 mL) được khử khí bằng N_2, Dung dịch được khuấy ở 115°C cho 5 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, 2-cloanilin (144 mg) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khử khí lần nữa bằng N_2 và được khuấy ở 115°C cho 45 phút. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, tách rửa với diclometan / 1%metanol.

Ví dụ 226B

axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-clophenylamino)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 226A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 226C

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-clophenylamino)-N-(3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 226B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,11 (br s, 1H), 9,15 (br s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,97 - 8,20 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 3,96 (d, 2H), 3,46 - 3,78 (m, 2H), 3,33 - 3,40 (m, 2H), 3,23 - 3,28 (m, 2H), 2,96 - 3,14 (m, 6H), 2,13 - 2,31 (m, 8H), 1,98 (br s, 6H), 1,65 (br s, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 227

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-metoxy-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 227A

6-Metoxy-1H-indol-5-ol

5-(benzyloxy)-6-metoxy-1H-indol (3,00 g) được thêm vào metanol (100 mL) và etyl axetat (100 mL) trong lọ có áp suất. Paladi hydroxit trên cacbon (0,832 g,) được thêm và dung dịch được lắc dưới áp suất 30 psi (206,85kPa) hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Hỗn hợp được lọc qua màng nylon, dung môi được loại bỏ dưới chân không, cặn được cho vào etyl axetat, dung dịch được lọc qua miếng silicagel, và dung môi được loại bỏ khỏi nước lọc dưới chân không.

Ví dụ 227B

metyl este axit 4-Flo-2-(6-metoxy-1H-indol-5-yloxy)-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế metyl 2,4-diflobenzoat cho etyl 2,4-diflobenzoat và hợp chất ví dụ 227A cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 227C

metyl este của axit 2-(6-Metoxy-1H-indol-5-yloxy)-4-piperazin-1-yl-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế piperazin cho hợp chất ví dụ 3F và hợp chất ví dụ 227B cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 227D

metyl este của axit 4-{4-[2-(4-Clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-(6-metoxy-1H-indol-5-yloxy)-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 60D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 227C cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 227E

axit 4-{4-[2-(4-Clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-(6-metoxy-1H-indol-5-yloxy)-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 227D cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 227F

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-metoxy-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 227E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,02 (br s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,36 (t, 1H), 6,03 (d, 1H), 3,96-3,87 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 2,97 (m, 8H), 2,70 (br s, 2H), 2,13 (br s, 8H), 2,05-1,92 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 229

2-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-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 229A

metyl 2-(2-aminobenzo[d]thiazol-6-yloxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 2-aminobenzo[d]thiazol-6-ol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 229B

metyl 2-(2-aminobenzo[d]thiazol-6-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 229A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 229C

metyl 2-(2-(tert-butoxycacbonylamino)benzo[d]thiazol-6-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 229B cho hợp chất ví dụ 219B trong ví dụ 219C.

Ví dụ 229D

axit 2-(2-(tert-butoxycacbonylamino)benzo[d]thiazol-6-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 229C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 229E

tert-butyl 6-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrophenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)benzo[d]thiazol-2-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 229D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 229F

2-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 229E cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 0,93 (s, 6H) 1,39 (t, 2H) 1,62 - 1,80 (m, 2H) 1,91 - 2,24 (m, 10H) 2,50 - 2,62 (m, 4H) 2,74 (s, 4H) 2,97 - 3,18 (m, 5H) 3,66 - 3,82 (m, 1H) 6,24 (d, 1H) 6,64 (dd, 1H) 6,75 (dd, 1H) 6,92 (d, 1H) 7,01 - 7,12 (m, 3H) 7,20 (d, 1H) 7,31 (s, 2H) 7,35 (d, 2H) 7,52 (d, 1H) 7,61 - 7,71 (m, 1H) 8,09 (d, 1H) 8,44 (d, 1H).

Ví dụ 230

2-[(2-clophenyl)amino]-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 226B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,11 (br s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,02 (br s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 - 7,25 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,85 - 6,92 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 3,88 (br s, 1H), 3,01 - 3,09 (m, 7H), 2,66 - 2,83 (m, 6H), 2,07 - 2,32 (m, 8H), 1,97 (br s, 3H), 1,78 (br s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 231

tert-butyl 5-[5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]amino}cacbonyl)phenoxy]-1H-indol-1-carboxylat

Ví dụ 231A

etyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 5-hydroxyindol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 231B

etyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 231A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 231C

axit 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 231B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 231D

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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 231C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 11A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H, ngoại trừ 2-10% metanol trong CH_2Cl_2 được sử dụng để sắc ký.

Ví dụ 231E

tert-butyl 5-[5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]amino}cacbonyl)phenoxy]-1H-indol-1-carboxylat bis(2,2,2-trifloaxetat)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 231D cho hợp chất ví dụ 202D trong ví dụ 202E. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,63 (v br s, 1H), 9,40 (v br s, 2H), 8,61 (br t, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,10 (m, 4H), 6,97 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 3,60, 3,50, 3,30 (all v br m, total 10H), 3,10 (br m, 4H), 2,79 2,77 (both s, total 6H), 2,20 (br m, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,85 (br m, 2H), 1,66 (s, 9H), 1,45 (br t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 232

2-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-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 232A

tert-butyl 6-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)benzo[d]thiazol-2-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 229D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 232B

2-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 232A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 0,95 (s, 6H) 1,44 (br. s, 2H) 1,61 - 1,89 (m, 3H) 1,90 - 2,12 (m, 5H) 2,13 - 2,32 (m, 4H) 2,36 - 2,63 (m, 2H) 2,97 - 3,78 (m, 16H) 4,01 (dd, 2H) 6,30 (s, 1H) 6,72 (d, 1H) 6,84 (d, 1H) 7,11 (m, 3H) 7,18 - 7,32 (m, 2H) 7,33 - 7,55 (m, 5H) 7,68 - 7,89 (m, 1H) 8,17 (d, 1H) 8,57 (d, 1H) 9,25 (br. s, 1H) 11,62 (br. s, 1H).

Ví dụ 233

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 122C và hợp chất ví dụ 254A cho hợp chất ví dụ 11A trong ví dụ 137, ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,20 (br s, 1H), 8,62 (br t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,43 (dd, 2H), 3,18 (br m, 2H), 3,04 (br m, 4H), 2,95 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,17 (br m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 234

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 122C và hợp chất ví dụ 205A cho hợp chất ví dụ 11A trong ví dụ 137, ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (br d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,24 (br d, 1H), 7,11 (br d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,62 (br m, 4H), 3,58 (v br s, 1H), 3,00 (br m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,65 (br m, 4H), 2,47 (v br s, 1H), 2,18 (br m, 6H), 2,06 (br m, 2H), 1,93 (br m, 4H), 1,40 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 235

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 200F cho hợp chất ví dụ 122C và hợp chất ví dụ 205A cho hợp chất ví dụ 11A trong ví dụ 137, ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,72 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15 (br d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,06 (br d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,91 (br d, 1H), 6,66 (br d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,62 (br m, 4H), 3,58 (v br s, 1H), 3,00 (br m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,65 (br m, 4H), 2,47 (v br s, 1H), 2,18 (br m, 6H), 2,06 (br m, 2H), 1,93 (br m, 4H), 1,40 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 236

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 236A

tert-butyl 1-(xyclopropylmetyl)piperidin-4-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế xyclopropanecarbaldehyt cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và tert-butyl piperidin-4-ylcarbamat cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 236B

1-(xyclopropylmetyl)piperidin-4-amin bis(2,2,2-trifloaxetat)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 236A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 236C

4-(1-(xyclopropylmetyl)piperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 236B cho 4-(1-isopropylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 41A.

Ví dụ 236D

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 236C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 12,39 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 3H), 7,41 - 7,45 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (d, 1H),

6,71 (dd, 1H), 6,57 (dd, 2H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,01 - 3,07 (m, 4H), 2,86 (d, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,21 - 2,26 (m, 2H), 2,19 (d, 4H), 2,07 - 2,13 (m, 4H), 1,93 - 2,00 (m, 4H), 1,63 - 1,71 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,84 - 0,91 (m, 1H), 0,45 - 0,49 (m, 2H), 0,11 (q, 2H).

Ví dụ 237

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-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 200F cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 236C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 13,12 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,51 - 6,54 (m, 1H), 3,50 – 3,55 (m, 1H), 3,07 - 3,13 (m, 4H), 2,83 – 2,87 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,11 – 2,23 (s, 8H), 1,93 - 2,00 (m, 4H), 1,63 - 1,71 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,84 - 0,90 (m, 1H), 0,44 - 0,49 (m, 2H), 0,08 - 0,12 (m, 2H).

Ví dụ 238

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,30-7,34 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,12-2,19 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,87-1,90 (m, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 239

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 200F cho hợp chất ví dụ 122C và hợp chất ví dụ 254A cho hợp chất ví dụ 11A trong ví dụ

137. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,68 (br s, 1H), 8,70 (v br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,95 (v br s, 1H), 6,83 (v br s, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,44 (q, 2H), 3,18 (br m, 2H), 3,04 (br m, 4H), 2,97 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,18 (br m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ví dụ 240

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(2-hydroxy-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 240A

N-(4-clo-3-nitrophenylsulfonyl)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(6-flo-1H-indol-5-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 122C và 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit cho hợp chất ví dụ 11A trong ví dụ 137.

Ví dụ 240B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(2-hydroxy-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 240A (150 mg) được hòa tan trong dioxan (1,8 mL), rồi 2-amino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etanol (35 mg) và trietylamin (0,078 mL) được thêm vào. Phản ứng này được đun nóng ở 110°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế bằng cách sử dụng cột C18, 250 x 50 mm, 10µ, và tách rửa với gradien 20-100% CH_3CN so với 0,1% axit trifloaxetic trong nước, tạo ra sản phẩm là muối trifloaxetat. Muối này được hòa tan trong diclometan (6 mL) và rửa bằng 50% dung dịch $NaHCO_3$, Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,29 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,03 (t, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,26 (dd, 2H), 3,02 (br m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (br m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,61 (br m, 2H), 1,38 (m, 3H), 1,30 (m, 1H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 241

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-{[4-({[4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Ví dụ 241A

4-((4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế (4-(aminometyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1G.

Ví dụ 241B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-{[4-({[4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]metyl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 241A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,22 (s, 2H), 9,10 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,30-7,39 (m, 5H), 7,24 (d, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,22 (t, 1H), 3,51-3,62 (m, 6H), 3,41 (d, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,09-2,18 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,45-1,51 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 242

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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 242A

etyl 2-(4-amino-2-clophenoxy)-4-flobenzoat

Dung dịch chứa etyl 2,4-diflobenzoat (6,48 g) và 4-amino-2-clophenol(5,0 g) trong diglyme (40 mL) được thêm K_3PO_4 (7,39 g). Hỗn hợp được khuấy ở 110^{o}C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (300 mL) và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4, Hỗn hợp được lọc, và dung môi được làm bay hơi và cặn được nạp vào cột và tách rửa với 10% etyl axetat trong hexan để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 242B

etyl 2-(4-amino-2-clo-5-iodophenoxy)-4-flobenzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 242A (8,15 g) trong diclometan (60 mL) được thêm bis(pyridin)iodoni tetrafloborat (9,79 g). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (200 mL) và rửa bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$, nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4, Hỗn hợp được lọc, và dung môi được làm bay hơi và cặn được nạp vào cột và tách rửa với 10% etyl axetat trong hexan để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 242C

etyl 2-(4-amino-2-clo-5-((trimetylsilyl)etynyl)phenoxy)-4-flobenzoat

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 242B (3,0 g), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (242 mg), CuI (66 mg) trong trietylamin (30 mL) được thêm trimetylsilylaxetylen (2,2 g). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (200 mL) và rửa bằng dung dịch NH_4Cl, nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4, Hỗn hợp được lọc, và dung môi được làm bay hơi và cặn được nạp vào cột và tách rửa với 10% etyl axetat trong hexan để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 242D

etyl 2-(4-amino-2-clo-5-etynylphenoxy)-4-flobenzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 242C (2,69 g) trong metanol (20 mL) được thêm CsF(5 g). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi và cặn được hòa tan trong etyl axetat (200 mL) và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4, Hỗn hợp được lọc, và dung môi được làm bay hơi.

Ví dụ 242E

etyl 2-(6-clo-1H-indol-5-yloxy)-4-flobenzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 242D (1,0 g) trong etanol (20 mL) được thêm $NaAuCl_4 \cdot 2H_2O$ (60 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (200 mL) và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Hỗn hợp được lọc, và dung môi được làm bay hơi và cặn được nạp vào cột và tách rửa với 10% etyl axetat trong hexan để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 242F

etyl 2-(6-clo-1H-indol-5-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 3G bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 3F và hợp chất ví dụ 3A bằng piperazin và hợp chất ví dụ 242E.

Ví dụ 242G

etyl 2-(6-clo-1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38G bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 38F và hợp chất ví dụ 38E bằng hợp chất ví dụ 242F và hợp chất ví dụ 60D.

Ví dụ 242H

axit 2-(6-clo-1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 38G bằng hợp chất ví dụ 242G.

Ví dụ 242I

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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 được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 242H và hợp chất ví dụ 49C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (d, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,04 (m, 4H), 6,62 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,01 (d, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,13 (m, 8H), 2,71 (s, 2H), 2,24 (m, 8H), 1,95 (m, 6H), 1,52 (m, 6H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 243

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F bằng hợp chất ví dụ 200F. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,75 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (d, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,69 (dd,

1H), 6,43 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,07 (m, 5H), 2,74 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 1,92 (m, 5H), 1,60 (m, 3H), 1,30 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 244

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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 nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 242H và hợp chất ví dụ 184A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,03 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,98 (d, 1H), 2,94 (m, 10H), 2,70 (s, 3H), 2,37 (m, 3H), 2,14 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ví dụ 245

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Ví dụ 245A

tert-butyl 1-(thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế thiazol-4-carbaldehyt cho 4'-clobiphenyl-2-carbaldehyt và tert-butyl piperidin-4-ylcarbamat cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A

Ví dụ 245B

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 245A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 245C

3-nitro-4-(1-(thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-ylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 245B cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1G.

Ví dụ 245D

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 245C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,29-7,34 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,90-2,98 (m, 8H), 2,72 (s, 2H), 2,14-2,17 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,53-1,55 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 246

2-(3-clophenoxy)-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 36C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,60 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,93 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,69 (t, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,21-3,32(m, 4H), 3,20 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,27 (s, 4H), 2,16 (br s, 2H), 1,90-1,98 (m, 3H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,27-1,30 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 247

2-(4-amino-3-clophenoxy)-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 40C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,50 (d, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 3,63-3,70 (m, 6H), 2,96 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,.12-2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,72-1,76 (m, 2H), 1,55-1,60 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 248

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 191A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,32-7,34 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 3,85-3,89 (m, 4H), 3,61-3,63 (m, 2H), 3,66-3,69 (m, 4H), 3,48-3,51 (m, 2H), 2,96 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,14-2,18 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,72-1,76 (m, 2H), 1,57-1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 249

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(4-{[(3S,4R)-3-hydroxy-1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Ví dụ 249A

Hỗn hợp chứa tert-butyl (3S,4R)-1-benzyl-3-hydroxypiperidin-4-ylcarbamat (0,42 g) và paladi hydroxit trên cacbon (0,095 g) trong etanol (15 mL) được hydro hóa bằng bọt H_2, Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Chất rắn được lọc hết, và nước lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 249B

tert-butyl (3R,4S)-3-hydroxy-1-(thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế thiazol-4-carbaldehyt cho 4'-clobiphenyl-2-carbaldehyt và hợp chất ví dụ 249A cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 249C

(3R,4S)-4-amino-1-(thiazol-4-ylmetyl)piperidin-3-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 249B cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 249D

4-((3S,4R)-3-hydroxy-1-(thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 249C cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1G.

Ví dụ 249E

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(4-{[(3S,4R)-3-hydroxy-1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 249D cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 9,07-9,09 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,19-7,32 (m, 6H), 7,04 (d, 2H), 6,62-6,64 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,01 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,12-2,16 (m, 6H), 1,81 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 250

2-(2-clophenoxy)-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}benzamit

Ví dụ 250A

4-((4-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế (4-(aminometyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol cho (tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1G.

Ví dụ 250B

2-(2-clophenoxy)-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}benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 34C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 250A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,17-7,20 (m, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,95 (dd, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,69 (t, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,24 (t, 1H), 3,54-3,65 (m, 6H), 3,42 (d, 2H), 3,21 (s, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,26-2,34 (m, 4H), 2,17-2,19 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 4H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 251

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)phenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế tetrahydro-2H-pyran-4-amin cho 2-amino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etanol trong ví dụ 240B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,03 (br m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,19 (br m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,91 (br m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 252

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-{[4-(morpholin-4-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Ví dụ 252A

4-(morpholinoamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế morpholin-4-amin cho 4-(1-isopropylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 41A.

Ví dụ 252B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-{[4-(morpholin-4-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 252A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 12,38 (s, 1H), 9,26 - 9,30 (m, 2H), 8,48 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,46 - 7,50 (m, 2H), 7,41 - 7,45 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,54 - 6,58 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,01 - 3,07 (m, 4H), 2,89 (d, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,23 (t, 2H), 2,07 - 2,13 (m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 253

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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 36C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 252A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 9,26 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,10 - 7,16 (m, 3H), 7,08 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,13 - 3,19 (m, 4H), 2,93 (s, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,23 - 2,28 (m, 4H), 2,00 (s, 2H), 1,42 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

Ví dụ 254

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

Ví dụ 254A

3-Nitro-4-[3-(3-oxo-piperazin-1-yl)-propylamino]-benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 4-(3-aminopropyl)-piperazin-2-on cho tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 140A.

Ví dụ 254B

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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 5B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 254A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,85 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18-7,03 (m, 4H), 7,00 (td, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 3,46 (q, 2H), 3,22-3,11 (m, 6H), 2,97 (s, 2H), 2,79 (br s, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,31-2,12 (m, 6H), 1,97 (br s, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,46 9t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 255

2-(6-aminopyridin-3-yl)-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 255A

metyl 2-(6-aminopyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat

Hỗn hợp chứa 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin (1,039 g), CsF (1,956 g), bis(triphenylphosphin)paladi(II)diclorua (0,301 g), và metyl 2-bromo-4-flobenzoat (1,0 g) trong 50 mL dimetoxyetan-metanol (1:1) được đun nóng ở 80°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho phân bố vào nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được sắc ký trên silicagel bằng 25-80% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 255B

metyl 2-(6-aminopyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 255A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 255C

metyl 2-(6-(tert-butoxycacbonylamino)pyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 255B cho hợp chất ví dụ 219B trong ví dụ 219C.

Ví dụ 255D

axit 2-(6-(tert-butoxycacbonylamino)pyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 255C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 255E

tert-butyl 5-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 255D cho hợp chất ví dụ 1F và EAXMPLE 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 255F

2-(6-aminopyridin-3-yl)-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 255E cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ□0,96 (s, 6H) 1,42 (t, 2H) 1,61 - 1,75 (m, 2H) 1,92 - 2,05 (m, 6H) 2,21 (s, 5H) 2,28 - 2,42 (m, 3H) 2,80 - 3,57 (m, 14H) 3,95 - 4,00 (m, 2H) 6,31 (d, 1H) 6,68 (d, 1H) 6,82 (dd, 1H) 7,08 (d, 2H) 7,15 (s, 1H) 7,28 - 7,41 (m, 4H) 7,68 (d, 1H) 7,85 (dd, 1H) 8,22 (s, 1H) 8,50 (d, 1H).

Ví dụ 256

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 256A

metyl 4-(4-(1-(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)etyl)piperazin-1-yl)-2-(6-flo-1H-indol-5-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 110D bằng cách thay hợp chất ví dụ 34A bằng hợp chất ví dụ 154B.

Ví dụ 256B

axit 4-(4-(1-(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)etyl)piperazin-1-yl)-2-(6-flo-1H-indol-5-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 110E bằng cách thay hợp chất ví dụ 110D bằng hợp chất ví dụ 256A.

Ví dụ 256C

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 110F bằng cách thay hợp chất ví dụ 110E bằng hợp chất ví dụ 256B. ^{1}H NMR (500 MHz,

dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,29 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,27 - 7,40 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,60 - 6,68 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,20 - 3,32 (m, 4H), 3,01 (s, 4H), 2,59 - 2,72 (m, 1H), 2,16 - 2,31 (m, 4H), 1,75 - 2,12 (m, 5H), 1,58 - 1,65 (m, 2H), 1,31 - 1,41 (m, 2H), 1,20 - 1,29 (m, 2H), 1,01 (d, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ 257

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-4-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 209G cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 254A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,23 (br s, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,06 (dd, 1H), 3,43 (q, 2H), 3,20-3,08 (m, 6H), 2,97 (br s, 2H), 2,76 (br s, 2H), 2,57 9t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,27-2,12 (m, 6H), 1,97 (br s, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 258

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Ví dụ 258A

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế (tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metanamin cho 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1G.

Ví dụ 258B

(S)-3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hỗn hợp raxemic của hợp chất ví dụ 258A được phân giải bằng SFC bất đối xứng trên cột AD (21mm i.d.x 250 mm về chiều dài) bằng cách sử dụng gradien 10-30% 0,1% dietylamin metanol trong CO_2 trong 15 phút (nhiệt độ lò: 40°C; tốc độ chảy: 40 mL/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 258C

(R)-3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hỗn hợp raxemic của hợp chất ví dụ 258A được phân giải bằng SFC bất đối xứng trên cột AD (21mm i.d.x 250 mm về chiều dài) bằng cách sử dụng gradien 10-30% 0,1% dietylamin metanol trong CO_2 trong 15 phút (nhiệt độ lò: 40°C; tốc độ chảy: 40 mL/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 258D

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 110F bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 110E và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 154E và hợp chất ví dụ 258B. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,22 (s, 2H), 8,50 - 8,65 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 4H), 7,13 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,68 - 3,74 (m, 1H), 3,14 - 3,32 (m, 4H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,08 - 2,25 (m, 6H), 1,78 - 1,97 (m, 4H), 1,55 - 1,66 (m, 1H), 1,41 - 1,52 (m, 1H), 1,23 - 1,40 (m, 3H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 259

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 110F bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 110E và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 154E và hợp chất ví dụ 258C. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,22 (s, 2H), 8,50 - 8,65 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 4H), 7,13 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,68 - 3,74 (m, 1H), 3,14 - 3,32 (m, 4H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,08 - 2,25 (m, 6H), 1,78 - 1,97 (m, 4H), 1,55 - 1,66 (m, 1H), 1,41 - 1,52 (m, 1H), 1,23 - 1,40 (m, 3H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 260

tert-butyl 5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)-3,4-dihydro

isoquinolin-2(1H)-carboxylat

Ví dụ 260A

tert-butyl 5-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Hỗn hợp chứa 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-ol, axit clohydric (1,0 g), di-tert-butyl dicacbonat (1,27 g) và dung dịch NaOH 1,0 N (14,5 mL) trong dioxan (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho phân bố vào nước và etyl axetat. Lớp nước được trung hòa bằng 5% dung dịch HCl. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 260B

tert-butyl 5-(2-(etoxycacbonyl)-5-flophenoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 260A cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 260C

tert-butyl 5-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(etoxycacbonyl)phenoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 260B cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 260D

axit 2-(2-(tert-butoxycacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 260C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 260E

Anhydrit của axit 2-(2-(tert-butoxycacbonyl)-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 260D cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,48 (s, 2H),

3,86 (dd, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,14 (s, 4H), 2,67-2,75 (m, 2H), 2,16-2,30 (m, 6H), 1,63 (d, 2H), 1,43 (s, 9 H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 261

2-[(6-aminopyridin-3-yl)oxy]-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 261A

metyl este của axit 4-Flo-2-(6-nitro-pyridin-3-yloxy)-benzoic

Metyl 4-flo-2-hydroxybenzoat (3,00 g), 5-clo-2-nitropyridin (3,08 g), và kali cacbonat (4,87 g) được thêm vào dimetyl sulfoxit (50 mL), được đun nóng đến 110°C trong một giờ, làm nguội, thêm vào nước, và chiết bằng etyl ete. Ete được rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung dịch được lọc và cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 10% etyl axetat trong hexan làm tăng đến 20% etyl axetat trong hexan và lại tăng đến 30% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 261B

metyl este của axit 2-(6-Amino-pyridin-3-yloxy)-4-flo-benzoic

Hợp chất ví dụ 261A (1015 mg), xyclohexen (3,52 mL, 2853 mg), và 10% paladi trên cacbon (100 mg) được thêm vào etanol (12 mL) và etyl axetat (4 mL) và đun nóng ở 75°C trong ba giờ. Dung dịch được làm nguội và lọc chân không bằng đất có chứa tảo cát. Dung môi được loại bỏ dưới chân không.

Ví dụ 261C

metyl este của axit 2-(6-Amino-pyridin-3-yloxy)-4-{4-[2-(4-clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 261B cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 261D

axit 2-(6-Amino-pyridin-3-yloxy)-4-{4-[2-(4-clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 261C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 261E

2-[(6-aminopyridin-3-yl)oxy]-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 261D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,53 (br s, 1H), 8,19 (br s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,25-7,14 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,10 (br s, 1H), 5,81 (m, 2H), 3,94 (d, 2H), 3,03 (br s, 6H), 2,73 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 8H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,97 (br s, 2H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,58-1,47 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 262

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 262A

metyl 5,5-dimetyl-2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohex-1-enecarboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 4,4-dimetyl-2-metoxycacbonylxyclohexanon cho 5,5-dimetyl-2-metoxycacbonylxyclohexanon trong ví dụ 3B.

Ví dụ 262B

metyl 2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enecarboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 262A cho hợp chất ví dụ 3B trong ví dụ 3C.

Ví dụ 262C

(2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 262B cho hợp chất ví dụ 3C trong ví dụ 3D.

Ví dụ 262D

2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enecarbaldehyt

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 53F bằng cách thay hợp chất ví dụ 53E bằng hợp chất ví dụ 262C.

Ví dụ 262E

tert-butyl 4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1A bằng cách thay 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt bằng hợp chất ví dụ 262D.

Ví dụ 262F

1-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 110C bằng cách thay hợp chất ví dụ 110B bằng hợp chất ví dụ 262E.

Ví dụ 262G

metyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(6-flo-1H-indol-5-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 110D bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 34A và hợp chất ví dụ 110C bằng hợp chất ví dụ 154B và hợp chất ví dụ 262F.

Ví dụ 262H

axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(6-flo-1H-indol-5-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 110E bằng cách thay hợp chất ví dụ 110D bằng hợp chất ví dụ 262G.

Ví dụ 262I

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 110F bằng cách thay hợp chất ví dụ 110E bằng hợp chất ví dụ 262H. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,27 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,22 - 3,32 (m, 4H), 3,02

(s, 4H), 2,68 (s, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,84 - 1,96 (m, 3H), 1,57 - 1,65 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,20 - 1,31 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 263

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

Ví dụ 263A

4-(2-metoxyetylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 2-metoxyetanamin cho 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin trong ví dụ 4A.

Ví dụ 263B

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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 263A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,04 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 264

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit

Ví dụ 264A

3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzensulfonamit

(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (2,0 g) trong tetrahydrofuran (20 mL) được xử lý bằng 60% NaH (1,377 g). Dung dịch này được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được thêm từng phần 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (2,84 g). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp này được rót vào nước, trung hòa bằng 10% HCl, và chiết bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel tách rửa với 20%-60% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 264B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 264A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,33-7,35 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,09 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,80 (br s, 2H), 2,03-2,20 (m, 6H), 1,63-1,65 (m, 2H), 1,33-1,40 (m, 4 H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 265

2-[(3-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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 265A

etyl 2-(1H-indol-5-yloxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 5-indolol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 265B

etyl 2-(3-clo-1H-indol-5-yloxy)-4-flobenzoat

N-Clo-sucxinimit (160 mg) được thêm từng phần vào dung dịch chứa hợp chất ví dụ 265A (300 mg) trong toluen (10 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng hai giờ. Hỗn hợp được sắc ký trên cột silicagel bằng 30% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 265C

etyl 2-(3-clo-1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 265B cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 265D

axit 2-(3-clo-1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 265C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 265E

2-(3-clo-1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 265D cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,42 (s, 1H), 11,30 (br s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,28 (dd, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 6H), 1,95 (br.s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,61 (dd, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 266

2-[(3-clo-1H-indol-4-yl)oxy]-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 266A

etyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 4-indolol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 266B

etyl 2-(3-clo-1H-indol-4-yloxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 266A cho hợp chất ví dụ 265A trong ví dụ 265B.

Ví dụ 266C

etyl 2-(3-clo-1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 266B cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 266D

axit 2-(3-clo-1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 266C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 266E

2-(3-clo-1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 266D cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,56 (s, 1H), 11,00 (br s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,02 (br.s, 4H), 2,73 (br.s, 2H), 2,20-2,10 (m, 6H), 1,95 (br.s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,61 (dd, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 267

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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 265E (38 mg) trong etanol (5 mL) và dung dịch HCl 1 N (5 mL) được khuấy ở 85 °C trong 7 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo trên cột C18 bằng cách sử dụng gradien nước-axetonitril với dung dịch đệm amoni axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,30 (br s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,10 (br.s, 4H), 2,77 (br.s, 2H), 2,25-2,10 (m, 6H), 1,97 (br.s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (dd, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 268

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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 266E cho hợp chất ví dụ 265E trong ví dụ 267, ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,50 (br s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,19 (br.s, 4H), 2,82 (br.s, 2H), 2,28 (br. s, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,98 (br.s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 269

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-4-yl)oxy]-N-({4-[(2-metoxyetyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 209G cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 263A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,22 (br s, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,06 (t, 1H), 3,63-3,51 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,13 (br s, 4H), 2,78 (br s, 2H), 2,31-2,12 (m, 6H), 1,97 (br s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 270

tert-butyl 5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat

Ví dụ 270A

metyl 2-(6-(bis(tert-butoxycacbonyl)amino)pyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ 261C (1080 mg) được hòa tan trong axetonitril (12 mL) và 4-dimetylaminopyridin (47 mg) và di-tert-butyl dicacbonat (462 mg) được thêm vào. Dung dịch được trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, thể tích dung môi giảm, và

nguyên liệu được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 30% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 270B

axit 2-(6-tert-Butoxycacbonylamino-pyridin-3-yloxy)-4-{4-[2-(4-clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 270A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 270C

tert-butyl 5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 270B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 9,72 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,27 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,13 (br s, 4H), 2,78 (br s, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,29-2,13 (m, 6H), 1,97 (br s, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,40 (t, 2H), 1,34-1,20 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 271

tert-butyl 4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat

Ví dụ 271A

metyl este của axit 2-(2-Amino-pyridin-4-yloxy)-4-flo-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế metyl 2,4-diflobenzoat cho etyl 2,4-diflobenzoat và 2-aminopyridin-4-ol cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A, ngoại trừ việc đun nóng là ở 130°C.

Ví dụ 271B

metyl este của axit 2-(2-Amino-pyridin-4-yloxy)-4-{4-[2-(4-clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 271A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 271C

metyl 2-(2-(bis(tert-butoxycacbonyl)amino)pyridin-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 271B cho hợp chất ví dụ 261C trong ví dụ 270A.

Ví dụ 271D

axit 2-(2-tert-Butoxycacbonylamino-pyridin-4-yloxy)-4-{4-[2-(4-clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 271C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 271E

tert-butyl 4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 271D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 9,32 (br s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,20-6,95 (m, 4H), 6,67 (d, 1H), 6,30 (br s, 1H), 3,99-3,90 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,07 (br s, 4H), 2,76 (br s, 2H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 8H), 2,13-2,03 (m, 2H), 20,2-1,95 (m, 3H), 1,90-1,65 (m, 6H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,31 (t, 9H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 272

2-[(6-aminopyridin-3-yl)oxy]-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 270C cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,64 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,90 (br s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,07 (br s, 4H), 2,75 (br s, 2H), 2,28-2,11 (m, 10H), 1,97 (br s, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 273

2-[(2-aminopyridin-4-yl)oxy]-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 271E cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,49 (br s, 1H), 8,16-8,06 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,96-3,89 (m, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,00 (br s, 4H), 2,93-2,77 (m, 2H), 2,74 (br s, 2H), 2,29-2,11 (m, 8H), 2,09-1,95 (m, 4H), 1,90-1,46 (m, 8H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 274

2-[(5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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 274A

metyl 2-(5-bromopyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat

Dung dịch chứa 5-bromopyridin-3-ol (1,060 g) trong 2-metyltetrahydrofuran (15 mL) được thêm nhỏ giọt kali tert-butoxit (6,09 mL, 1,0M trong tetrahydrofuran). Sau khi khuấy trong 5 phút, metyl 2,4-diflobenzoat (1,049 g) được thêm dưới dạng dung dịch trong 2-metyltetrahydrofuran (2 mL) và phản ứng này được đun nóng đến 75°C. N,N-Dimetylformamit (2 mL) được thêm vào phản ứng này và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Phản ứng này được làm nguội, pha loãng bằng etyl axetat (100 mL) và rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký silicagel (SF40-80) tách rửa với gradient từ 5% đến 35% etyl axetat/hexan tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 274B

metyl 2-(5-bromopyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 274A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 274C

axit 2-(5-bromopyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 274B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 274D

2-[(5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 274C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,99 – 11,42 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,09 (t, 3H), 6,81 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,44 – 3,15 (m, 8H), 2,88 (s, 2H), 2,33 (s, 4H), 2,19 (s, 2H), 1,97 (d, 3H), 1,66 (d, 2H), 1,50 – 1,20 (m, 4H), 0,97 (d, 6H).

Ví dụ 275

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

Ví dụ 275A

etyl 2-(6-clo-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 nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38G bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 38F bằng hợp chất ví dụ 242F.

Ví dụ 275B

axit 2-(6-clo-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 nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38H bằng cách thay hợp chất ví dụ 38G bằng hợp chất ví dụ 275A.

Ví dụ 275C

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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 275B và hợp chất ví dụ 1G. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,27 (s, 1H), 11,19 (m, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (dd, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,28 (m, 4H), 1,18 (s, 6H).

Ví dụ 276

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay hợp chất ví dụ 1F bằng hợp chất ví dụ 242H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,27 (s, 1H), 11,12 (m, 1H), 8,60 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (d, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,00 (d, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,93 (m, 4H), 1,61 (m, 3H), 1,29 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 277

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

Ví dụ 277A

metyl 4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(6-flo-1H-indol-5-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38G bằng cách thay hợp chất ví dụ 38F bằng hợp chất ví dụ 154C.

Ví dụ 277B

axit 4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(6-flo-1H-indol-5-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38H bằng cách thay hợp chất ví dụ 38G bằng hợp chất ví dụ 277A.

Ví dụ 277C

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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay hợp chất ví dụ 1F bằng hợp chất ví dụ 277B. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,30 (m, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,23 (m, 5H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,26 (m, 4H), 1,19 (s, 6H).

Ví dụ 278

tert-butyl 5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-3-ylcarbamat

Ví dụ 278A

metyl 2-(5-(tert-butoxycacbonylamino)pyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ 274B (0,135 g), tert-butyl carbamat (0,028 g) và xesi cacbonat (0,106 g) được trộn với nhau trong dioxan (2 mL). Diaxetoxypaladi (2,425 mg) và (9,9-dimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin) (0,012 g,) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khử khí bằng nitơ rồi đậy kín và được đun nóng đến 85°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ, làm nguội, nạp vào silicagel (40 g) và tách rửa bằng cách sử dụng gradien từ 0,5% đến 7,5% metanol/diclometan để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 278B

axit 2-(5-(tert-butoxycacbonylamino)pyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 278A cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 278C

tert-butyl 5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-3-yl carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 278B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,75 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,92 (dd, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,06 (d, 1H), 4,02 (dd, 2H), 3,42 (dd, 2H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 3,14 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,22 (d, 6H), 1,98 (s, 3H), 1,70 (t, 2H), 1,56 – 1,36 (m, 13H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 279

2-[(5-aminopyridin-3-yl)oxy]-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

Hợp chất ví dụ 278C (0,050 g) trong diclometan (2 mL) được thêm axit trifloaxetic (0,061 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 19 giờ, phản ứng này được cô rồi làm khô dưới chân không. Cặn được hòa tan trong diclometan (1 mL) và trung hòa bằng N,N-diisopropyletylamin (0,028 mL). Dung dịch được nạp vào silicagel (GraceResolv 12 g) và sản phẩm được tách rửa bằng cách sử dụng gradien từ 0,5% metanol/diclometan đến 5% metanol/diclometan trong 30 phút (dòng chảy = 30 mL/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,30 – 7,14 (m, 2H), 7,01 – 6,83 (m, 3H), 6,69 (t, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,10 (d, 1H), 4,10 – 3,98 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,42 (dd, 2H), 3,34 – 3,20 (m, 2H), 3,14 (d, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,22 (d, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,73 (d, 2H), 1,62 – 1,10 (m, 4H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 280

tert-butyl 4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 271D cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 9,33

(br s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,16 (br s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,32-7,13 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,09 (br s, 4H), 2,73 (d, 2H), 2,25-2,12 (m, 8H), 1,97 (br s, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,66-1,47 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,24 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 281

2-[(3-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 265D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,87-6,85 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,94 (dd, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,28 (dd, 2H), 3,02 (m, 6H), 2,72 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,95 (br.s, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,77 (d, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 282

2-[(2-aminopyridin-4-yl)oxy]-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 280 cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,59 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,66 (d, 2H), 6,46 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,07 (br s, 4H), 2,76 (br s, 2H), 2,30-2,12 (m, 6H), 1,97 (br s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,35-1,15 (m, 6H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 283

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 283A

metyl 2-(6-(benzyloxy)pyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat

6-(benzyloxy)pyridin-3-ol (1,10 g) trong 2-metyltetrahydrofuran (20 mL) được thêm kali t-butoxit (5,47 mL, 1,0M trong tetrahydrofuran). Sau khi khuấy trong 15 phút, metyl 2,4-diflobenzoat (1,035 g) trong 2-metyltetrahydrofuran(2 mL) được thêm và phản ứng này được đun nóng đến 75°C trong 1 giờ. Phản ứng này được làm nguội, pha loãng bằng etyl axetat (150 mL), rửa bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô. Sắc ký silicagel (SF40-80g) tách rửa với gradien từ 5% đến 20% etyl axetat/hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 283B

metyl 2-(6-(benzyloxy)pyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 283A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 283C

axit 2-(6-(benzyloxy)pyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 283B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 283D

2-{[6-(benzyloxy)pyridin-3-yl]oxy}-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 283C cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H.

Ví dụ 283E

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(6-hydroxypyridin-3-yloxy)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit

2-(6-(benzyloxy)pyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit (0,132 g) trong diclometan (1 mL) được thêm axit trifloaxetic (0,33 mL) và phản ứng này được đậy kín trong lọ nhỏ dưới khí quyển nitơ và được đun nóng đến 40°C. Sau khi khuấy trong 16 giờ, phản ứng này được làm

nguội, pha loãng bằng diclometan (50 mL) và rửa bằng natri cacbonat (2 x 25 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký silicagel (GraceResolv 12 g) tách rửa với gradien từ 0,3% đến 3% metanol/diclometan (dòng chảy = 36 mL/phút) trong 30 phút tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12,51 – 11,38 (m, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,00 – 6,89 (m, 3H), 6,74 – 6,67 (m, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,42 (dd, 2H), 3,34 – 3,23 (m, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,24 (d, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,55 – 1,33 (m, 4H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 284

2-{[6-(benzyloxy)pyridin-3-yl]oxy}-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 283D. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,93 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 4H), 7,24 (d, 2H), 6,97 – 6,85 (m, 4H), 6,54 (dd, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,02 (dd, 2H), 3,48 – 3,35 (m, 2H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 3,15 – 3,02 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,23 (dd, 6H), 1,95 (d, 3H), 1,71 (s, 2H), 1,59 – 1,33 (m, 4H), 1,03 – 0,89 (m, 6H).

Ví dụ 285

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 285A

4-((1,4-dioxan-2-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

(1,4-Dioxan-2-yl)metanol (380 mg) trong tetrahydrofuran (30 mL) được xử lý bằng natri hydrua (60%, 245 mg) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh trong bể nước đá và 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (675 mg) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và một phần nữa của natri hydrua (60%, 245 mg) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và tôi bằng nước đá (3 mL). Hỗn hợp đục được lọc và nước lọc được cô. Cặn được nghiền với metanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 285

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 110F bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 110E và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 154E và hợp chất ví dụ 285A. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,21 (s, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,10 (d, 1H), 4,20 - 4,29 (m, 2H), 3,85 - 3,91 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,74 - 3,78 (m, 1H), 3,59 - 3,69 (m, 2H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,26 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 286

2-[(3-clo-1H-indol-4-yl)oxy]-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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 266D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 184A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,51 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,07-7,03 (m, 3H), 6,66 (d, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,00 (m, 3H), 2,90 (m, 6H), 2,71 (br.s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,32 (m, 3H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (br.s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 287

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)-2-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 286 cho hợp chất ví dụ 265E trong ví dụ 267, ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,39 (m, 2H), 6,06 (d, 1H), 3,34 (m, 4H), 3,27 (s, 2H), 3,08 (br.s, 4H), 2,86 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 6H), 1,97 ((br.s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 288

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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 288A

2-(3-clo-1H-indol-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 266D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 3I cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 288B

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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 288A cho hợp chất ví dụ 265E trong ví dụ 267, ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (br. d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,38 (m, 2H), 6,08 (d, 1H), 3,80 (br.s, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,09 (br.s, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,62 (br.s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,25-2,05 (m, 6H), 1,98 ((br.s, 2H), 1,76 (m, 2H),1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 289

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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 289A

2-(3-clo-1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 266D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 49C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 289B

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ylamino)phenylsulfonyl)-2-(2-oxoindolin-4-yloxy)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 289A cho hợp chất ví dụ 265E trong ví dụ 267. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12 (br. s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,93 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,09 (d, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,83 (br.s, 1H), 3,34 (m, 7H), 3,23 (s, 2H), 3,12 (br.s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,30-2,00 (m, 8H), 1,98 ((br.s, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 290

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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}benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 242H và hợp chất ví dụ 285A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,33 (m, 3H), 7,05 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,83 (m, 3H), 3,63 (m, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,24 (m, 5H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 291

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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

Ví dụ 291A

4-((1,4-dioxan-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 4A bằng cách thay 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin bằng C-[1, 4] dioxan-2-yl-metylamin.

Ví dụ 291B

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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 nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 242H và hợp chất ví dụ 291A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,01 (d, 1H), 3,83 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,24 (m, 5H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 292

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 154E và hợp chất ví dụ 291A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,58 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,46 (m, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 293

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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 nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 242H và hợp chất ví dụ 205A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,53 (t, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,01 (d, 1H), 3,60 (m, 5H), 3,02 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,57 (m, 6H), 2,03 (m, 12H), 1,39 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 294

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 275B và hợp chất ví dụ 205A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,12 (m, 4H), 6,63 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,59 (m, 6H), 3,31 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,54 (m, 3H), 2,03 (m, 5H), 1,39 (m, 4H), 1,20 (s, 6H).

Ví dụ 295

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 277B và hợp chất ví dụ 205A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,20 (dd, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,63 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,59 (m, 3H), 2,12 (m, 12H), 1,39 (m, 4H), 1,18 (s, 6H).

Ví dụ 296

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 296A

1,6-dioxaspiro[2,5]octan-2-cacbonitril

Hỗn hợp chứa dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (10,0 g) và 2-cloaxetonitril (7,5 g) trong tert-butanol (10 mL) được xử lý nhỏ giọt bằng kali tert-butoxit 1,0 N (100 mL) trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (10 mL) và 10% dung dịch HCl (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được cô đến một phần ba thể tích ban đầu của nó, và chiết bằng dietyl ete bốn lần. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc,

và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel tách rửa với 20-40% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 296B

2-(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-hydroxyaxetonitril

Hợp chất ví dụ 296A (11,5 g) được hòa tan trong diclometan (40 mL) trong lọ polypropylen. Lọ này được làm lạnh đến 0°C. Dung dịch này được thêm từ từ 70% hydro florua-pyridin (10,3 mL). Dung dịch này được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (200 mL) và rót vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. $NaHCO_3$ rắn khác được sử dụng để trung hòa dung dịch từ từ cho đến khi ngừng tạo bọt. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat nữa ba lần (mỗi lần 150 mL).Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng 1% dung dịch HCl, nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô để tạo ra hợp chất mong muốn mà được sử dụng ngay trong phản ứng tiếp theo.

Ví dụ 296C

(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol

Hợp chất ví dụ 296B (11,8 g) trong 2-propanol (150 mL) và nước (37 mL) được làm lạnh đến 0 °C. Dung dịch này được thêm natri bohydrua (4,2 g). Dung dịch được khuấy và được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng này được dập tắt bằng axeton, và khuấy trong 1 giờ nữa. Chất lỏng trong được phân tách khỏi chất rắn bằng cách gạn. Etyl axetat nữa được sử dụng để rửa chất rắn, và được gạn. Dung dịch hữu cơ thu gom được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel tách rửa với 20-40% etyl axetat -hexan.

Ví dụ 296D

4-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ 296C (2,0 g) trong tetrahydrofuran (20 mL) được xử lý bằng 60% NaH (1,3 g). Dung dịch được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được thêm từng phần 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (2,8 g). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp được rót vào nước, trung hòa bằng 10 % dung dịch HCl, và chiết bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel tách rửa với 20%-60% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 296E

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 122C và hợp chất ví dụ 296D cho hợp chất ví dụ 11A trong ví dụ 137, ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13 (br d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,49 (br d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,33 (d, 3H), 7,28 (br d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,06 (v br s, 4H), 2,82 (br s, 2H), 2,27 (v br s, 4H), 2,15 (br m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 297

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 277B cho hợp chất ví dụ 122C và hợp chất ví dụ 296D cho hợp chất ví dụ 11A trong ví dụ 137, ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,16 (br d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,30 (br d, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,40 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,07 (v br s, 4H), 2,84 (br s, 2H), 2,24 (v br s, 4H), 2,16 (s, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,18 (s, 6H).

Ví dụ 298

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 277B cho hợp chất ví dụ 122C và hợp chất ví dụ 301B cho hợp chất ví dụ 11A trong ví dụ 137, ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,21 (br d, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,07 (v br s, 4H), 2,95 (br s, 2H), 2,31 (v br s, 4H), 2,16 (s, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,63 (br m, 2H), 1,38 (ddd, 2H), 1,18 (s, 6H).

Ví dụ 299

2-{[3-(2-aminoetyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-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 299A

tert-butyl 2-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)etylcarbamat

Huyền phù chứa 3-(2-aminoetyl)-1H-indol-5-ol, hydroclorua (5 g) trong diclometan (100 mL) được thêm N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (3,19 g), sau đó thêm dung dịch chứa di-tert-butyl dicacbonat (5,64 g) trong diclometan (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường dưới khí quyển nitơ 18 giờ. Dung dịch thu được được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên silicagel bằng 1-5 % metanol trong metylen clorua.

Ví dụ 299B

etyl 2-(3-(2-(tert-butoxycacbonylamino)etyl)-1H-indol-5-yloxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 299A cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 299C

etyl 2-(3-(2-(tert-butoxycacbonylamino)etyl)-1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 299B cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 299D

axit 2-(3-(2-(tert-butoxycacbonylamino)etyl)-1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 299C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 299E

tert-butyl 2-(5-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)-1H-indol-3-yl)etylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 299D cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H.

Ví dụ 299F

2-{[3-(2-aminoetyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-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 ví dụ 299E (146,6 mg) trong diclometan (10 mL) được làm lạnh trong bể nước đá và axit 2,2,2-trifloaxetic (5 mL) được thêm nhỏ giọt vào trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 15 phút dưới khí quyển nitơ, bể nước đá được loại bỏ và phản ứng này được để đến nhiệt độ môi trường. Phản ứng này được khuấy 1,5 giờ và sau đó cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký đảo pha bằng dung dịch đệm amoni axetat trong axetonitril để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (300 MHz, dimethyosulfoxit-d_6) δ 10,86 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,33 (t, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,22 (m, 3H), 2,82 – 3,00 (m, 8H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,60 (d, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 300

2-{[3-(2-aminoetyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-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

Ví dụ 300A

tert-butyl 2-(5-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(4-metylpiperazin-1-ylamino)-3-nitrophenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)-1H-indol-3-yl)etylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 299D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 184A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 300B

2-{[3-(2-aminoetyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 300A cho hợp chất ví dụ 299E trong ví dụ 299F. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit- d_6) δ 10,88 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H),

7,42 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,14 (dm, 1H), 3,02 – 2,80 (m, 12H), 2,71 (s, 2H), 2,20 – 2,11 (m, 9H), 1,95 (s, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,38 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 301

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 301A

(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol (0,65 g) trong tetrahydrofuran (20 mL) được xử lý bằng 60% natri hydrua (0,895 g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Dung dịch này được thêm hợp chất ví dụ 305A (1,519 g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rót vào nước, trung hòa bằng 10 % dung dịch HCl, và chiết bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel tách rửa với 20%-60% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 301B

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 301A (0,702 g), dixyano kẽm (0,129 g), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,231 g) trong N,N-dimetylformamit (2 mL) được khử khí bằng chu kỳ chân không/nitơ ba lần. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 120 °C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel tách rửa với 20%-60% tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 301C

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 301B cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32-7,34 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H),

6,33 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 2,92-3,06 (m, 4H), 2,35-2,38 (m, 2H), 1,95-2,15 (m, 5H), 1,61-1,64 (m, 2H), 1,34-1,40 (m, 4 H), 0,91 (s, 6H).

Ví dụ 302

2-[(6-amino-5-flopyridin-3-yl)oxy]-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 302A

metyl 2-(6-clo-5-flopyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat

Dung dịch chứa 6-clo-5-flopyridin-3-ol (0,977 g) trong 2-metyltetrahydrofuran (12 mL) được thêm kali 2-metylpropan-2-olat (1,0M trong tetrahydrofuran, 7,28 mL). Sau khi khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, metyl 2,4-diflobenzoat (1,710 g) được thêm dưới dạng dung dịch trong 2-metyltetrahydrofuran (2 mL) sau đó thêm N,N-dimetylformamit (2 mL) sau đó phản ứng này được đun nóng đến 75°C dưới môi trường nitơ. Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng này được làm nguội, pha loãng bằng etyl axetat (100 mL) và rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký silicagel (GraceResolv 40 g) tách rửa với gradien từ 2% đến 15% etyl axetat/hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 302B

metyl 2-(6-(tert-butoxycacbonylamino)-5-flopyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat

Metyl 2-(6-clo-5-flopyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat (0,875 g), tert-butyl carbamat (0,410 g), xesi cacbonat (1,427 g), diaxetoxypaladi (0,033 g) và (9,9-dimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin) (0,169 g) được thêm vào dioxan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khử khí bằng nitơ sau đó đậy kín. Phản ứng này được đun nóng đến 85°C. Sau khi khuấy trong 16 giờ, phản ứng này được làm nguội, pha loãng bằng nước (25 mL) và sản phẩm được chiết trong diclometan (2 x 25 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký silicagel (GraceResolv 40 g) tách rửa với gradien từ 5% đến 25% etyl axetat/hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 302C

metyl 2-(6-(tert-butoxycacbonylamino)-5-flopyridin-3-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Metyl 2-(6-(tert-butoxycacbonylamino)-5-flopyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat (0,170 g) và piperazin (0,154 g) được hòa tan trong dimetylsulfoxit (2 mL) và được đun nóng đến 85°C. Sau 1 giờ, phản ứng này được làm nguội, rót vào diclometan (75 mL), và rửa bằng nước (30 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 302D

metyl 2-(6-(tert-butoxycacbonylamino)-5-flopyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 302C cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và hợp chất ví dụ 60D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 302E

axit 2-(6-(tert-butoxycacbonylamino)-5-flopyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 302D cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 302F

tert-butyl 5-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)-3-flopyridin-2-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 302E cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H.

Ví dụ 302G

2-(6-amino-5-flopyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất ví dụ 302F (0,115 g) trong diclometan (2 mL) được thêm TFA (0,276 mL). Sau khi khuấy trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô, hòa tan trong diclometan (50 mL) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký silicagel (GraceResolv 12 g) tách rửa với gradien từ 0,5% đến 3% metanol/diclometan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,86 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,2, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H),

7,83 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,93 (dd, 3H), 6,54 (dd, 1H), 5,98 (d, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,02 (dd, 2H), 3,42 (d, 2H), 3,31 – 3,23 (m, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,55 – 1,34 (m, 4H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 303

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 303A

5,6-diclopyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 5,6-diclopyridin-3-sulfonyl clorua cho 5-bromo-6-clopyridin-3-sulfonyl clorua trong ví dụ 305A.

Ví dụ 303B

5-clo-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 303A cho hợp chất ví dụ 305A và (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol cho (1,3-dioxan-4-yl)metanol trong ví dụ 305B.

Ví dụ 303C

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 122C và hợp chất ví dụ 303B cho hợp chất ví dụ 11A trong ví dụ 137, ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,26 (br d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,06 (v br s, 4H), 2,86 (br s, 2H), 2,30 (v br s, 4H), 2,05 (m, 1H), 2,15 (br m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,63 (br d, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,33 (ddd, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 304

Trans-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)-2-[(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 304A

metyl este của axit 4-Flo-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-yloxy)-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế metyl 2,4-diflobenzoat cho etyl 2,4-diflobenzoat và 5-hydroxy-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A, ngoại trừ việc đun nóng là ở 130°C.

Ví dụ 304B

metyl este của axit 4-{4-[2-(4-Clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-yloxy)-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 304A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 304C

axit 4-{4-[2-(4-Clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-yloxy)-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 304B cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 304D

Trans-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)-2-[(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 304C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 205A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,37 (br s, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 7,93-7,84 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,12-7,02 (m, 3H), 6,72 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 3,62 (br s, 4H), 3,13 (br s, 4H), 2,95-2,69 (m, 6H), 2,68-2,35 (m, 4H), 2,32-3,03 (m, 10H), 2,02-1,84 (m, 4H), 1,42 (m, 6H), 0,94 (t, 6H)

Ví dụ 305

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 305A

5-bromo-6-clopyridin-3-sulfonamit

5-Bromo-6-clopyridin-3-sulfonyl clorua (8,2 g) trong metanol (20 mL) được làm lạnh đến 0°C. Dung dịch này được thêm NH_3 7N trong metanol (80 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ ở nhiệt độ thấp, và cặn được cho phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 305B

6-((1,4-dioxan-2-yl)metoxy)-5-bromopyridin-3-sulfonamit

(1,4-Dioxan-2-yl)metanol (211 mg) trong tetrahydrofuran (10 mL) được xử lý bằng 60% natri hydrua (125 mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Dung dịch này được thêm hợp chất ví dụ 305A (211 mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rót vào nước, trung hòa bằng 10% dung dịch HCl, và chiết bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 305C

6-((1,4-dioxan-2-yl)metoxy)-5-xyanopyridin-3-sulfonamit

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 305B (100 mg), dixyano kẽm (20 mg), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (40 mg) trong N,N-dimetylformamit (0,5 mL) được khử khí bằng chu kỳ chân không/nitơ ba lần. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 120 °C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel tách rửa với 2%-5% metanol/diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 305D

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 305C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^1H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,33 (m,

4H), 3,09 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 306

N-{[5-bromo-6-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 305B cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,19 (s, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,26 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,10 (d, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ví dụ 307

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 307A

Trans-5-bromo-6-((1r,4r)-4-morpholinoxyclohexylamino)pyridin-3-sulfonamit

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 305A (1,0 g), trans 4-morpholinoxyclohexanamin (0,95 g) và trietylamin (3,08 mL) trong dixoan khan (20 mL) được đun nóng ở 110°C qua đêm. Dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel tách rửa với 2%-8% metanol/diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 307B

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 307A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,20 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,27 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,49 (dd, 1H),

6,40 (dd, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,70 (s, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,34 (m, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,92 (d, 6H), 1,37 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 308

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 308A

5-bromo-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 296C cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 301A.

Ví dụ 308B

5-xyano-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 308A cho hợp chất ví dụ 301A trong ví dụ 301B.

Ví dụ 308C

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 308B cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,34-7,37 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,75-3,80 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,15-2,60 (m, 4H), 1,80-21,83 (m, 2H), 1,41 (d, 2H), 0,93(s, 6H).

Ví dụ 309

2-(3-amino-5-clophenoxy)-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 309A

2-(3-clo-5-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

1-Bromo-3-clo-5-nitrobenzen (0,51 g), bis(pinacolato)dibo (0,60 g), kali axetat (0,63 g), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (0,09 g) được hóa hợp

với dimetylformamit (5,3 mL), rửa bằng nitơ, đun nóng ở 60 °C qua đêm, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, cô và sắc ký trên silicagel bằng 5-10% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 309B

3-clo-5-nitrophenol

Hợp chất ví dụ 309A (0,5 g) trong tetrahydrofuran (10 mL) được xử lý bằng dung dịch natri hydroxit 4N (2,65 mL), đun nóng ở 50 °C trong 4 giờ, làm lạnh đến 0°C, xử lý nhỏ giọt bằng 30% dung dịch hydro peroxit (0,65 mL), khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và sau đó tôi bằng dung dịch bão hòa natri thiosulfat. Hỗn hợp thu được được cho phân bố giữa etyl axetat và dung dịch natri hydroxit 1N và phần hữu cơ được để sang một bên. Lớp nước được axit hóa đến độ pH 4 bằng dung dịch HCl 2N và chiết bằng etyl axetat (2 x 100 mL). Các phần chiết này được thu gom, rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, cô và sắc ký trên silicagel bằng 5-10% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 309C

metyl 2-(3-clo-5-nitrophenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế metyl 2,4-diflobenzoat cho etyl 2,4-diflobenzoat và hợp chất ví dụ 309B cho 2-metyl-5-indolol trong ví dụ 3A.

Ví dụ 309D

metyl 2-(3-amino-5-clophenoxy)-4-flobenzoat

Hợp chất ví dụ 309C (0,31 g) trong hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của metanol và tetrahydrofuran (9,5 mL) được xử lý bằng thiếc(II) clorua dihydrat (1,06 g), đun nóng ở 65°C trong 4 giờ và lọc qua đệm xelit rửa bằng etyl axetat. Nước lọc được rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, cô và sắc ký trên silicagel bằng 10-20% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 309E

metyl 2-(3-amino-5-clophenoxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế piperazin cho hợp chất ví dụ 3F và hợp chất ví dụ 309D cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 309F

1-clo-4-(2-(clometyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-enyl)benzen

Hợp chất ví dụ 3D (0,251 g) trong tetrahydrofuran (5 mL) ở 0 °C được xử lý lần lượt bằng N,N-diisopropyletylamin (0,524 mL) và metansulfonyl clorua (0,086 mL) và sau đó khuấy trong 1,5 giờ. N,N-diisopropyletylamin nữa (0,524 mL) và metansulfonyl clorua (0,086 mL) được thêm vào và tiếp tục khuấy trong một giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Dịch cô được tạo huyền phù đặc trong hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của dietyl ete và diclometan và hợp chất ví dụ 3D chưa phản ứng được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô. Hỗn hợp được khuấy với dietyl ete và chất lỏng được gạn ba lần. Hỗn hợp dietyl ete được gạn được cô và làm khô dưới chân không để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 309G

metyl 2-(3-amino-5-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ 309F (0,109 g) trong N,N-dimetylformamit (2 mL) được xử lý bằng hợp chất ví dụ 309E (0,15 g) và xesi cacbonat (0,264 g), được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong hai đêm, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, cô và sắc ký trên silicagel bằng 0 đến 5% axeton trong diclometan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 309H

axit 2-(3-amino-5-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 309G cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 309I

2-(3-amino-5-clophenoxy)-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 309H cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,42 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,13 (d,

1H), 7,07 (d, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 5,92 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,64 (dd, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 310

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 310A

5-bromo-6-(2-morpholinoetoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 2-morpholinoetanol cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 301A.

Ví dụ 310B

5-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 310A cho hợp chất ví dụ 301A trong ví dụ 301B.

Ví dụ 310C

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 310B cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,33-7,36 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,62 (t, 2H), 3,25-3,61 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,93 (s, 4H), 2,68 (s, 4H), 2,32-2,36 (m, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,40 (d, 2H), 0,93(s, 6H).

Ví dụ 311

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 311A

Trans-4-(4-aminoxyclohexyloxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa tert-butyl 4-hydroxyxyclohexylcarbamat (0,250 g) trong tetrahydrofuran (5 mL) được thêm natri hydrua (0,186 g). Sau khi khuấy trong 15 phút, 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (0,256 g) được thêm dưới dạng dung dịch trong tetrahydrofuran (1 mL). Phản ứng này được đun nóng đến 60°C trong 1,5 giờ, làm nguội và rót vào hỗn hợp chứa diclometan (100 mL) và nước (25 mL). Lớp nước được điều chỉnh đến pH~4 bằng dung dịch HCl 1N và lớp hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng magie sulfat và cô. Cặn được nạp vào silicagel (GraceResolv 40 g) và tách rửa bằng cách sử dụng gradien từ 0,5% đến 7,5% metanol/diclometan trong 30 phút. Chất rắn này được xử lý ngay bằng HCl (4,0M trong dioxan, 5 mL) ở nhiệt độ trong phòng cho 1 giờ và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 311B

Trans-4-(4-morpholinoxyclohexyloxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ 311A (0,220 g) và 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (0,177 g) trong N,N-dimetylformamit (3 mL) được thêm trietylamin (0,338 mL) và phản ứng này được đun nóng đến 70°C trong 5 giờ. Phản ứng này được làm nguội và kết tủa thu được được loại bỏ bằng cách lọc. Hỗn hợp phản ứng này được cô và nạp vào silicagel và tách rửa bằng cách sử dụng gradien từ 0,5% đến 7,5% metanol/diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 311C

Trans-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(4-(4-morpholinoxyclohexyloxy)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 311B cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,21 – 11,09 (m, 1H), 8,29 – 8,13 (m, 2H), 8,03 – 7,88 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (d, 4H), 7,21 – 7,11 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 – 6,89 (m, 1H), 6,66 – 6,51 (m, 1H), 6,43 – 6,31 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,62 – 4,49 (m, 1H), 3,62 (s, 4H), 2,98 (s, 4H), 2,68 (d, 7H), 2,19 (s, 8H), 1,95 (s, 4H), 1,38 (s, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 312

N-({5-bromo-6-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 312A

5-bromo-6-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ylamino)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 49B cho trans 4-morpholinoxyclohexanamin trong ví dụ 307A.

Ví dụ 312B

N-({5-bromo-6-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 312A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,93 (d, 2H), 3,24 (m, 8H), 2,96 (m, 4H), 2,72 (m, 3H), 2,15 (m, 6H), 1,93 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,17 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ví dụ 313

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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 313A

2-(3-clo-1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(4-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 266D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 296D cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 313B

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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 313A cho hợp chất ví dụ 265E trong ví dụ 267, ^{1}H NMR (500MHz, metylen clorua-d_2) δ 8,44 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,62 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 4,19 (d, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,14 (br.s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,30-2,10 (m, 6H), 1,99 ((br.s, 2H), 1,95-1,87 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,43 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 314

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-4-(4-{[5-(4-clophenyl)-2,3,6,7-tetrahydrooxepin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 314A

oxepan-4-on

Tetrahydro-2H-pyran-4-on (5 g) được cho vào metanol (30 mL) với sự có mặt của bari oxit (0,85 g). Nitrosometyluretan (6,6 g) được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng. Trong khi thêm, bari oxit (1,0 g) được thêm từng phần nhỏ vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó lọc. Metanol được làm bay hơi, dietyl ete được thêm vào cặn, và kết tủa được tạo ra. Hỗn hợp được lọc và dietyl ete được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 314B

(Z)-5-clo-2,3,6,7-tetrahydrooxepin-4-carbaldehyt

Phospho oxyclorua (3,45 mL) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch lạnh (0^{o}C) chứa hợp chất ví dụ 314A (4,2 g) trong N,N-dimetylformamit (12 mL) và diclometan (30 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trước khi được pha loãng bằng etyl axetat (300 mL) và rửa bằng dung dịch natri axetat, nước (3x), nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4, Sau khi lọc và cô, sản phẩm thô được sử dụng ngay trong trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 314C

(Z)-5-(4-clophenyl)-2,3,6,7-tetrahydrooxepin-4-carbaldehyt

Hỗn hợp chứa axit 4-clophenylboronic (6,10 g), Ví dụ 314B (5,2 g), paladi(II) axetat (146mg, 0,65mmol), K_2CO_3 (13,5 g) và tetrabutylamoni bromua (10,5 g) được thêm vào nước (200 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 50^{o}C trong 4 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (400 mL) và rửa bằng nước (3x) và nước muối và làm khô bằng

Na_2SO_4, Sau khi lọc và cô, cặn được nạp vào cột và tách rửa với 5 đến 20% etyl axetat trong hexan để tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Ví dụ 314D

(Z)-etyl 2-(6-clo-1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((5-(4-clophenyl)-2,3,6,7-tetrahydrooxepin-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38G bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 38F và hợp chất ví dụ 38E bằng hợp chất ví dụ 242F và hợp chất ví dụ 314C.

Ví dụ 314E

axit (Z)-2-(6-clo-1H-indol-5-yloxy)-4-(4-((5-(4-clophenyl)-2,3,6,7-tetrahydrooxepin-4-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 38G bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 34B bằng hợp chất ví dụ 314D.

Ví dụ 314F

Trans-4-(4-morpholinoxyclohexylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế trans 4-morpholinoxyclohexanamin cho 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin và hợp chất ví dụ 131C cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 4A.

Ví dụ 314G

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-4-(4-{[5-(4-clophenyl)-2,3,6,7-tetrahydrooxepin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 314E và hợp chất ví dụ 314F. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,38 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,38 (m, 3H), 7,13 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 6,72 (m, 3H), 6,45 (d, 1H), 3,86 (m, 12H), 3,36 (m, 3H), 3,02 (m, 6H), 2,74 (d, 8H), 2,18 (m, 4H), 1,65 (m, 2H).

Ví dụ 315

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-4-(4-{[5-(4-clophenyl)-2,3,6,7-tetrahydrooxepin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 314E và hợp chất ví dụ 205A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-$d_6$6) δ 11,09 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,57 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,02 (d, 1H), 3,61 (m, 10H), 2,98 (m, 12H), 2,28 (m, 8H), 1,95 (m, 4H), 1,36 (m, 2H).

Ví dụ 316

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 277B và hợp chất ví dụ 184A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,31 (m, 5H), 7,13 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,09 (m, 2H), 2,95 (m, 9H), 2,81 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 1,18 (s, 6H).

Ví dụ 317

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-morpholin-4-ylbut-2-ynyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 317A

4-morpholinobut-2-yn-1-ol

Dung dịch chứa morpholin (4,36 g) trong toluen (15 mL) được thêm 4-clobut-2-yn-1-ol (2,09 g) trong toluen (5 mL). Dung dịch được khuấy ở 85 °C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, chất rắn được lọc hết. Nước lọc được chưng cất chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 317B

4-(4-morpholinobut-2-ynyloxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 317A cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 264A.

Ví dụ 317C

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-morpholin-4-ylbut-2-ynyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 317B cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,32-7,35 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,52-3,55 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,82 (s, 4H), 2,37-2,39 (m, 4H), 2,26 (s, 4H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 318

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 318A

metyl 4-flo-2-(6-nitropyridin-3-yloxy)benzoat

Dung dịch chứa metyl 4-flo-2-hydroxybenzoat (23,5 g) và 2-nitro-5-clopyridin (21,9 g) trong N,N-dimetylformamit (120 mL) được thêm xesi cacbonat (45 g). Hỗn hợp được khuấy ở 50^{o}C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (800 mL) và rửa bằng nước (3x) và nước muối. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc, dung môi được làm bay hơi dưới chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (2% etyl axetat trong diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 318B

metyl 2-(6-aminopyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat

Hợp chất ví dụ 318A (12,995 g) và metanol (150 mL) được thêm vào Ra-Ni, nước, A-7000 (6,50 g) trong lọ có áp suất SS thể tích 250 mL và khuấy trong 2 giờ ở 30 psi (206,85kPa) và nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được lọc qua màng nylon và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 318C

Metyl 2-(6-amino-5-clopyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat

Hợp chất ví dụ 318B (3,0 g) và 1-clopyrolidin-2,5-dion (1,680 g) được khuấy cùng với N,N-dimetylformamit (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển nitơ

trong 16 giờ. Phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (200 mL) và rửa bằng nước (75 mL), nước muối (75 mL), làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô. Sắc ký silicagel (GraceResolv 80 g) tách rửa với gradien từ 5% đến 35% etyl axetat/hexan trong 40 phút (dòng chảy = 40 mL/phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 318D

metyl 2-(6-amino-5-clopyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318C cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 318E

axit 2-(6-amino-5-clopyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318D cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 318F

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,86 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,96 - 7,83 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,99 - 6,86 (m, 3H), 6,54 (dd, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,01 (d, 2H), 3,42 (d, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,22 (d, 6H), 1,99 (s, 2H), 1,72 (s, 2H), 1,50 - 1,34 (m, 5H), 0,96 (s, 6H).

Ví dụ 319

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(4-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Ví dụ 319A

4-(1-Metansulfonyl-piperidin-4-ylamino)-3-nitro-benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 1-(metylsulfonyl)piperidin-4-amin cho tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 140A.

Ví dụ 319B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(4-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 319A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,21 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,10 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,56 (dt, 2H), 3,09 (br s, 4H), 2,96 (dd, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,25-2,08 (m, 6H), 2,02 (dd, 2H), 1,95 (br s, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 320

Trans-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)-2-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 320A

Trans-2-(3-clo-1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(4-(4-morpholinoxyclohexylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 266D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 205A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 320B

Trans-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)-2-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 320A cho hợp chất ví dụ 265E trong ví dụ 267, ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 10,37 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,44 (m, 2H), 6,12 (d, 1H), 3,70-3,58

(m, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,16 (br.s, 4H), 2,79 (m, 6H), 2,25 (m, 3H), 2,18 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,55-1,40 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 321

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

Ví dụ 321A

2-(3-clo-1H-indol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(4-(2-metoxyetylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 266D cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 263A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

Ví dụ 321B

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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 321A cho hợp chất ví dụ 265E trong ví dụ 267, ^{1}H NMR (500MHz, metylen clorua-d_2) δ 9,80 (br.s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,00(dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (br. s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,96 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,62 (m, 2H), 6,16 (d, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,13 (br.s, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 6H), 1,99 (br.s, 2H), 1,43 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 322

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 322A

6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-5-((triisopropylsilyl)etynyl)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ 301B (0,176 g), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (0,176 g), đồng(I) iodua (0,010 g), N,N-dimetylaxetamit (2,5 mL) và trietylamin (0,105 mL) được hóa hợp, rửa bằng nitơ và khuấy trong 2 phút. (Triisopropyl)axetylen (0,135 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nitơ một lần nữa, đun nóng ở 60

°C qua đêm, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, cô và sắc ký trên silicagel bằng 10-30% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 322B

5-etynyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ 322A (0,205 g) trong tetrahydrofuran (3 mL) ở nhiệt độ môi trường được xử lý bằng tetrabutyl amoni florua (1 M trong tetrahydrofuran) (0,906 mL) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường cho 4 giờ. Tetrabutyl amoni florua nữa (1 M trong tetrahydrofuran) (1,8 mL) được thêm vào và hỗn hợp được đun nóng ở 40 °C trong 45 phút. Tetrabutyl amoni florua rắn (0,253 g) được thêm vào và tiếp tục đun nóng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô và sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 0-2% metanol trong diclometan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 322C

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 322B cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,04 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,24 (m, 6H), 2,04 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,64 (dd, 2H), 1,36 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 323

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-etynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 277B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 322B cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 12,39 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,10 (m, 2H), 6,68 (dd, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,95 (dd, 2H), 3,29 (td, 2H), 2,98 (m,

4H), 2,82 (s, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,09 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ví dụ 324

Trans-2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 205A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,45 - 10,43 (m, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (d, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,16 (d, 3H), 3,70 (s, 5H), 3,11 (s, 4H), 2,77 (s, 6H), 2,10 (d, 12H), 1,43 (d, 6H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 325

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)oxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 325A

1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-ol

Piperidin-4-ol (7,8 g) và dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (5,0 g) được hòa tan trong titan(IV) isopropoxit (30 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Ngày hôm sau, metanol (40 mL) được thêm vào và phản ứng này được làm lạnh đến 0°. Sau đó, $NaBH_4$ (3,8 g) được thêm từng phần vào trong một giờ. Sau hai giờ, dung dịch NaOH 1N được thêm vào, sau đó thêm etyl axetat. Sau khi lọc qua xelit, các lớp được phân tách, lớp nước chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng CH_2Cl_2 có 5-10% NH_3 7N trong metanol.

Ví dụ 325B

5-clo-6-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yloxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 303A cho hợp chất ví dụ 305A và hợp chất ví dụ 325A cho (1,3-dioxan-4-yl)metanol trong ví dụ 305B.

Ví dụ 325C

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)oxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 122C và hợp chất ví dụ 325B cho hợp chất ví dụ 11A trong ví dụ 137, ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,30 (m, 5H), 2,96 (br m, 6H), 2,72 (s, 2H), 2,19 (br m, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,78 (br m, 4H), 1,47 (br m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 326

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 326A

5-clo-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 303A cho hợp chất ví dụ 305A và hợp chất ví dụ 296C cho (1,3-dioxan-4-yl)metanol trong ví dụ 305B.

Ví dụ 326B

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 122C và hợp chất ví dụ 326A cho hợp chất ví dụ 11A trong ví dụ 137, ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,23 (br d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,53 (d, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,06 (v br s, 4H), 2,82 (br s, 2H), 2,27 (v br s, 4H), 2,15 (br m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,40 (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-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 154E và hợp chất ví dụ 65A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,98 (m, 6H), 2,73 (s, 2H), 2,23 (m, 6H), 1,93 (m, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,43 (m, 5H).

Ví dụ 328

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-etylmorpholin-3-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 328A

(4-etylmorpholin-3-yl)metanol

Morpholin-3-ylmetanol (500 mg) và iodoetan (666 mg) trong N,N-dimetylformamit được xử lý bằng K_2CO_3 (1,1 g) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 328B

4-((4-etylmorpholin-3-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 285A bằng cách thay lần lượt (1,4-dioxan-2-yl)metanol bằng hợp chất ví dụ 328A.

Ví dụ 328C

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-etylmorpholin-3-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 110F bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 110E và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 154E và hợp chất ví dụ 328B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,21 (s, 2H), 8,37

(d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,52 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,24 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,64 - 3,74 (m, 1H), 3,49 - 3,61 (m, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,92 (s, 1H), 2,78 (s, 4H), 2,52 - 2,60 (m, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,23 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,00 (t, 3H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 329

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-3-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Ví dụ 329A

(S)-tert-butyl 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-3-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế dihydro-2H-pyran-4(3H)-one cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và (S)-tert-butyl piperidin-3-ylcarbamat cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat ở Ví dụ 1A.

Ví dụ 329B

(S)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 329A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 329C

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-3-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 329B cho 2-amino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etanol trong ví dụ 240B.^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 8,92 (br s, 1H), 8,58 (br s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,28 (br s, 1H), 7,10 (br s, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,40 (br s, 1H), 6,08 (m, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,77 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,64 (m, 5H), 1,50 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 330

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 296D cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,88 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 7,91 (t, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,29 - 7,11 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 6,62 - 6,47 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,19 (d, 2H), 3,81 (dt, 4H), 3,13 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,22 (d, 6H), 2,07 - 1,78 (m, 6H), 1,44 (s, 2H), 0,97 (d, 6H).

Ví dụ 331

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 331A

3-nitro-4-(dioxidothiomorpholinoamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 4-aminothiomorpholin-1,1-dioxit cho 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin trong ví dụ 4A.

Ví dụ 331B

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 331A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 3,46 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, J=6,15Hz, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 332

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 332A

3-nitro-4-((tetrahydrofuran-3-yl)metylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay 2-aminometyl-tetrahydrofuran cho 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin trong ví dụ 4A.

Ví dụ 332B

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 332A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,30 (br.s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,80 (q, 1H), 3,70 (t, 1H), 3,63 (q, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,06 (br.s, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,35-2,10 (m, 5H), 2,00-1,90 (m, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 333

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)oxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 333A

trans-4-morpholinoxyclohexanol

Trans-4-aminoxyclohexanol (0,5 g), 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etan (1,07 g) và trietylamin (2,42 mL) được hòa tan trong axetonitril khan (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 60°C qua đêm. Dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel tách rửa với 7-10% metanol trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 333B

Trans-5-bromo-6-(4-morpholinoxyclohexyloxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 333A cho (1,4-dioxan-2-yl)metanol trong ví dụ 305B.

Ví dụ 333C

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)oxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 333B cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,02 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,74 (m, 7H), 2,23 (m, 8H), 1,95 (m, 4H), 1,41 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 334

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dixyclopropylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 334A

tert-butyl (trans)-4-(dixyclopropylamino)xyclohexylcarbamat

Huyền phù chứa tert-butyl (trans)-4-aminoxyclohexylcarbamat (1 g), rây phân tử 3A (1 g), axit axetic (2,67 mL), (1-etoxyxyclopropoxy)trimethysilan (3,74 mL) và natri xyanobohydrua (0,880 g) trong metanol khan (10 mL) được đun nóng ở hồi lưu trong 3 giờ. Chất không tan được lọc hết, dung dịch thu được được bazơ hóa bằng dung dịch NaOH (6 M) đến độ pH 14, và chiết bằng ete. Phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel 80 g, 30 - 100% axeton/hexan) tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 334B

(trans)-N^1,N^1-dixyclopropylxyclohexan-1,4-diamin bis(2,2,2-trifloaxetat)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 334A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 334C

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[4-(dixyclopropylamino)xyclohexyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Huyền phù chứa hợp chất ví dụ 240A (0,14 g), Ví dụ 334B (0,110 g) và N,N-diisopropyletylamin (0,303 mL) trong dioxan (3 mL) được khuấy trong 3 ngày ở 100 °C. Hỗn hợp được cô và tinh chế bằng RP HPLC (C8, 30% - 100% CH_3CN/nước/0,1% TFA). ^1H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 12,38 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,47 - 7,53 (m, 3H), 7,41 - 7,46 (m, 3H), 7,01 - 7,08 (m, 3H), 6,72 (dd, 1H), 6,54 - 6,59 (m, 2H), 3,45 (ddd, 1H), 3,01 - 3,07 (m, 4H), 2,72 - 2,79 (m, 3H), 2,24 (t, 2H), 2,10 (d, 6H), 2,00 - 2,06 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,88 (d, 2H), 1,67 (qd, 2H), 1,34 - 1,40 (m, 2H), 1,20 - 1,29 (m, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,48 (d, 8H).

Ví dụ 335

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclohexyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Ví dụ 335A

tert-butyl (trans)-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclohexylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế tert-butyl (trans)-4-aminoxyclohexylcarbamat cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và dihydro-2H-pyran-4(3H)-one cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 335B

(trans)-N^1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)xyclohexan-1,4-diamin bis(2,2,2-trifloaxetat)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 335A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 335C

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclohexyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 335B cho hợp chất ví dụ 334B trong ví dụ 334C. ^1H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 12,35 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,51 (dd, 2H), 7,46 - 7,49 (m, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,54 - 6,59 (m, 2H), 3,99 - 4,04 (m, 2H), 3,45 - 3,52 (m, 1H), 3,41 (t, 2H), 3,10 (s, 1H), 3,01 - 3,07 (m, 4H), 2,91 (s, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,21 - 2,26 (m, 2H), 2,11 (d, 5H), 2,08 (d, 3H), 1,96 (s, 4H), 1,59 (s, 2H), 1,54 (d, 2H), 1,30 - 1,40 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 336

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[4-(4-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Ví dụ 336A

tert-butyl 4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl piperazin-1-carboxylat (5,15 g) và dihydro-2H-pyran-4(3H)-on (3,05 g) khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong titan (IV) isopropoxit (16,20 mL), metanol (5 mL) được thêm sau đó thêm từ từ natri bohydrua (2,092 g). Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước/dung dịch NaOH, chiết bằng ete, làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo.

Ví dụ 336B

1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin dihydroclorua

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 336A (3,92 g) trong ete được thêm HCl (25 mL, 2M trong ete) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm rắn được lọc hết, làm khô và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 336C

Trans-tert-butyl 4-(4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl)xyclohexylcarbamat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 336B (1 g) và tert-butyl 4-oxoxyclohexylcarbamat (0,877 g) khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong titan (IV) isopropoxit (2,410 mL), metanol (2 mL) được thêm sau đó thêm từ từ natri bohydrua (0,311 g). Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước, chiết bằng ete, làm khô và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic oxit 80g, 50% - 100% axeton/hexan) tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 336D

trans-4-(4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl)xyclohexanamin tris(2,2,2-trifloaxetat)

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 336C cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 336E

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[4-(4-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 336D cho hợp chất ví dụ 334B trong ví dụ 334C. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin-d_5) δ 12,38 (s, 1H), 9,30 - 9,34 (m, 1H), 8,41 - 8,46 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 3H), 7,41 - 7,46 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,69 - 6,74 (m, 1H), 6,54 - 6,59 (m, 2H), 3,99 - 4,05 (m, 2H), 3,29 - 3,36 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,62 (s, 5H), 2,57 (s, 3H), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 2,19 - 2,27 (m, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,64 (s, 1H), 1,56 (td, 2H), 1,35 - 1,43 (m, 4H), 1,29 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 337

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(4-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Ví dụ 337A

(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl metansulfonat

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 296C (1,4 g), metansulfonyl clorua (1,054 mL), trietylamin (2,99 mL), và 4-(dimetylamino)pyridin (0,051 g) trong CH_2Cl_2 (20 mL) được khuấy ở 0 °C trong 2 giờ, cô và sắc ký trên silicagel bằng 30% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 337B

2-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 337A (1,8 g) và kali phtalimit (2,356 g) trong N,N-dimetylformamit (30 mL) được đun nóng ở 150 °C qua đêm, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, cô và sắc ký trên silicagel bằng 30% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 337C

(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 337B (1,4 g) và hydrazin (1,548 mL) trong etanol (40 mL) được đun nóng ở 70 °C qua đêm, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, tạo huyền phù đặc bằng CH_2Cl_2 (200 mL) và chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc. Nước

lọc được cô và sắc ký trên silicagel bằng 100:5:1 etyl axetat/metanol/NH_4OH làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 337D

4-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hỗn hợp chứa 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (0,44 g), hợp chất của ví dụ 337C (0,266 g), và trietylamin (1,11 mL) trong tetrahydrofuran (10 mL) được đun nóng ở 70 °C qua đêm, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, cô và sắc ký trên silicagel bằng 50% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 337E

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(4-{[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 337D cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^1H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,21 (m, 2H), 8,63 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,33 (m, 6H), 7,03 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 338

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(4-{[(4-hydroxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 240A (153 mg), trans-4-(aminometyl)xyclohexanol (73,5 mg) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,16 mL) trong dioxan (2 mL) được đun nóng ở 100°C trong 20 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong dimetylsulfoxit-metanol (1:1) và tinh chế bằng HPLC, tách rửa với 40% - 65% axetonitril trong 0,1% TFA nước trong 40 phút để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,22 (s, 2H), 8,56 - 8,62 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,24 (t, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,74 (s,

2H), 2,16 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,74 (d, 2H), 1,56 (dd, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,95 - 1,16 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 339

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

Ví dụ 339A

metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-flobenzoat

Metyl 2,4-diflobenzoat (1,53 g), K_3PO_4 (1,89 g) và 4-hydroxyindol (1,08 g) được khuấy ở 110°C trong diglyme (12 mL) trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và rót vào ete. Dung dịch được rửa ba lần bằng dung dịch NaOH 1M, và nước muối, và làm khô bằng Na_2SO_4, Sau đó, dung dịch này cô, và sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng 20% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 339B

metyl 2-(1H-indol-4-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ 339A (1425 mg), piperazin (452 mg), và HK_2PO_4 (958 mg) được khuấy trong dimetylsulfoxit (20 mL) ở 140°C trong 24 giờ. Phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa ba lần bằng nước, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4,, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng gradien metanol/metylen clorua.

Ví dụ 339C

metyl 2-(3-bromo-1H-indol-4-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 339B (1 g) trong diclometan (50 mL) và N,N-dimetylformamit (5 mL) được làm lạnh trong bể nước đá. N-bromosucxinimit (0,582 g) được thêm và hỗn hợp được khuấy qua đêm trong khi gia nhiệt đến nhiệt độ môi trường. Phản ứng này được cô và sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng gradien metanol/metylen clorua.

Ví dụ 339D

tert-butyl 3-bromo-4-(5-(4-(tert-butyloxycacbonyl)piperazin-1-yl)-2-(metoxycacbonyl)phenoxy)-1H-indol-1-carboxylat

Ví dụ 339C (388 mg) và di-tert-butyl dicacbonat (590 mg) được hòa tan trong hỗn hợp chứa axetonitril (20 mL), và diclometan (20 mL). N-etyl-N-isopropylpropan-

2-amin (0,165 mL) được thêm vào, sau đó thêm N,N-dimetylpyridin-4-amin (33,0 mg) và hỗn hợp được khuấy 18 giờ. Phản ứng này được cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng nút silicagel bằng 15 % etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 339E

E (E)-tert-butyl 4-(3-(3-(3-(dimetylamino)prop-1-enyl)-1H-indol-4-yloxy)-4-(metoxycacbonyl)phenyl)piperizin-1-carboxylat

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 339D (175 mg), (E)-N,N-dimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)prop-2-en-1-amin (103 mg), natri cacbonat (73,5 mg) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (9,74 mg) trong hỗn hợp chứa 1,2-dimetoxyetan (3,0 mL) và nước (1,5 mL) được đun nóng trong thiết bị phản ứng vi sóng CEM Discover ở 150° C trong 30 phút. Phản ứng này được cho phân bố giữa nước muối và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng silicagel bằng gradien amoniac 7N trong metanol/metylen clorua.

Ví dụ 339F

tert-butyl 4-(3-(3-(3-(dimetylamino)propyl)-1H-indol-4-yloxy)-4-(metoxycacbonyl)phenyl)piperizin-1-carboxylat

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 339E (715 mg) và 5% paladi trên cacbon (143 mg) trong metanol (20 mL) được hydro hóa ở 30 psi (206,85kPa) trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô và sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng amoniac 7N trong metanol trong metylen clorua.

Ví dụ 339G

metyl 2-(3-(3-(dimetylamino)propyl)-1H-indol-4-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 339F (484 mg) trong diclometan (22 mL) được làm lạnh trong bể nước đá và axit 2,2,2-trifloaxetic (11 mL) được thêm vào. Phản ứng này được khuấy trong 2 giờ, cô và sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng amoniac 7N trong metanol trong metylen clorua.

Ví dụ 339H

metyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(3-(dimetylamino)propyl)-1H-indol-4-yloxy)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 339G (285 mg) và hợp chất ví dụ 60D (171 mg) trong diclometan (20 mL) được thêm natri triaxetoxybohydrua (208 mg) từng phần

trong vài phút. Phản ứng này được khuấy 72 giờ ở nhiệt độ môi trường, tôi bằng cách thêm từ từ dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (100 mL) và chiết bằng metylen clorua (75 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng silicagel bằng 7N-amoniac trong metanol trong metylen clorua.

Ví dụ 339I

axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(3-(dimetylamino)propyl)-1H-indol-4-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 399H cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 399J

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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 339I cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. 1H NMR (500 MHz, pyridin- d_5) δ 12,00 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,00 (t, 1H), 6,81 (m, 3H), 6,63 (d, 1H), 3,96 (d, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,06 (m, 10H), 2,82 (m, 7H), 2,49 (m, 2H), 2,24 (m, 5H), 1,99 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,25 (m, 4H), 0,96 (m, 6H), 0,84 (m, 2H).

Ví dụ 340

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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 339I cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 184A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, pyridin- d_5) δ 11,98 (s, 1H), 9,19 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 3,04 (m, 8H), 2,82 (m, 10H), 2,49 (m, 3H), 2,28 (m, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,16 (m, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,96 (m, 6H), 0,84 (m, 2H).

Ví dụ 341

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-xyclopropyl-4-flopiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 341A

tert-butyl 4-flo-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat

1-Tert-butyl 4-etyl 4-flopiperidin-1,4-dicarboxylat (1,0 g) trong tetrahydrofuran (5 mL) được xử lý bằng $LiAlH_4$ 1,0 N (2,54 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước (0,6 mL) được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng, sau đó thêm dung dịch NaOH 2 N (0,2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ nữa. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc qua đệm xelit và rửa bằng etyl axetat. Nước lọc được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 341B

tert-butyl 4-flo-4-((2-nitro-4-sulfamoylphenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 341A cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 264A.

Ví dụ 341C

4-((4-flopiperidin-4-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 341B cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 341D

4-((1-xyclopropyl-4-flopiperidin-4-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ 341C (0,24 g) trong metanol (3 mL) được thêm rây phân tử 3Å (0,1 g), sau đó thêm axit axetic (0,31 mL), (1-etoxyxyclopropoxy)trimetylsilan (0,64 mL), và natri xyanobohydrua (0,148 g). Phản ứng này được đun nóng dưới hồi lưu qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được nạp vào cột silicagel. Sau khi làm khô, cột được tách rửa với 100:2:0,2 etyl axetat/metanol/NH_4OH để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 341E

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-xyclopropyl-4-flopiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 341D cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32-7,37 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,90 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,14-2,26 (m, 6H), 1,68-1,82 (m, 4H), 1,38 (d, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,40-0,49 (m, 4H).

Ví dụ 342

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

Ví dụ 342A

4-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxy)-1H-benzotriazol

4-hydroxybenzotriazol (5,000 g) trong tetrahydrofuran (250 mL) được thêm natri hydrua (60%, 0,932 g). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, làm lạnh đến 0°C, tert-butyldimetylclosilan (5,860 g) được thêm vào, dung dịch được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 16 giờ. Natri hydrua (60%, 0,500 g) lại được thêm vào, dung dịch được khuấy trong 15 phút, tert-butyldimetylclosilan nữa (3,000 g) được thêm vào, và dung dịch khuấy trong ba giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch này được thêm vào dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và chiết bằng etyl axetat. Chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 20-30% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 342B

4-(tert-Butyl-dimetyl-silanyloxy)-1-(4-metoxy-benzyl)-1H-benzotriazol

Hợp chất ví dụ 342A (2,00 g) trong dimetylformamit (40 mL) được thêm natri hydrua (60%, 0,353 g). Dung dịch được trộn trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng và 4-metoxybenzyl clorua (1,382 g) được thêm vào. Dung dịch được đun nóng ở 80°C trong 16 giờ, làm nguội, thêm vào nước, và chiết bằng 50% etyl axetat trong hexan. Chất chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 10% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 342C

1-(4-Metoxy-benzyl)-1H-benzotriazol-4-ol

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 342B (2,59 g) trong tetrahydrofuran (40 mL) được thêm tetraamoni florua (1M trong tetrahydrofuran, 21,03 mL). Dung dịch được trộn ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ. Dung môi được loại bỏ dưới chân không, cặn được cho vào etyl axetat, và dung dịch được lọc chân không bằng đệm silicagel. Nước lọc được cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 35% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 342D

4-Flo-2-[1-(4-metoxy-benzyl)-1H-benzotriazol-4-yloxy]-benzoic metyl este của axit

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 342C (990 mg) và metyl 2,4-diflobenzoat (734 mg) trong diglyme (40 mL) được thêm kali tert-butoxit (1M trong tetrahydrofuran, 4,07 mL). Dung dịch được đun nóng đến 100°C trong 16 giờ, làm nguội, thêm vào dung dịch amoni clorua bão hòa, và chiết bằng 70% etyl axetat trong hexan. Chất chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 30% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 342E

2-[1-(4-Metoxy-benzyl)-1H-benzotriazol-4-yloxy]-4-piperazin-1-yl-benzoic metyl este của axit

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 342D (650 mg) trong dimetylsulfoxit (12 mL) được thêm piperazin (618 mg). Dung dịch được đun nóng ở 100°C trong một giờ, làm nguội, thêm vào diclometan, chiết bằng nước ba lần, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và dung môi được loại bỏ dưới chân không.

Ví dụ 342F

metyl este của axit 4-{4-[2-(4-Clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-[1-(4-metoxy-benzyl)-1H-benzotriazol-4-yloxy]-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 60D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 342E cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 342G

axit 4-{4-[2-(4-Clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-[1-(4-metoxy-benzyl)-1H-benzotriazol-4-yloxy]-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 342F cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 342H

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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 342G cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,59 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38-7,23 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,28 (m, 4H), 3,16 (bs, 2H), 2,78 (bs, 2H), 2,57 (bs, 2H), 2,29-2,14 (m, 6H), 1,97 (bs, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (dd, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 343

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 184A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,04 - 10,47 (m, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,33 (dd, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,07 (s, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,95 (s, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,42 (s, 4H), 2,19 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,41 (d, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 344

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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}benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 285A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,54 - 11,15 (m, 1H), 8,35 (t, 2H), 8,05 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,62 (d,

1H), 6,21 - 6,15 (m, 3H), 3,85 - 3,75 (m, 3H), 3,51 (m, 6H), 3,12 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 345

Trans-2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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

Ví dụ 345A

(4-metoxyxyclohexyl)metanamin

(4-Metoxyphenyl)metanamin (1 g) trong etanol (10 mL) được xử lý bằng 5% Rh-Al_2O_3 (99,8 mg) dưới môi trường H_2 (500 psi (3447,5kPa)) ở 50°C trong 16 giờ. 5% Rh-Al_2O_3 (0,4 g) lại được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy dưới môi trường H_2 (500 psi (3447,5kPa)) ở 60°C trong 2 giờ. Nguyên liệu không tan được lọc hết và nước lọc được cô để tạo ra hỗn hợp chứa sản phẩm cis và trans là dầu, dầu này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 345B

4-((trans-4-metoxyxyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

4-Flo-3-nitrobenzensulfonamit (1,098 g) và hợp chất ví dụ 345A (1 g) trong tetrahydrofuran (20 mL) được xử lý bằng diisopropyletylamin (0,871 mL) qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký đảo pha, và tách rửa với 40-55% axetonitril trong 0,1% axit trifloaxetic trong nước trong 25 phút để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 345C

Trans-2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 110F bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 110E và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 318E và hợp chất ví dụ 345B. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,18 (s, 3H), 3,26 - 3,33 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,12 (s, 4H), 3,03 - 3,09 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,24 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,93 - 2,03 (m, 4H), 1,80 (d, 2H), 1,62 (dd, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,98 - 1,14 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 346

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 291A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,54 - 11,15 (m, 1H), 8,59 (t, 2H), 7,87 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,34 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,21 - 6,15 (m, 3H), 3,84 - 3,75 (m, 3H), 3,51 (m, 6H), 3,12 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,21 (d, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 347

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 347A

4-(3-morpholinopropylamino)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

3-Morpholinopropan-1-amin (376 mg), hợp chất trong ví dụ 131C (800 mg) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,4 mL) trong tetrahydrofuran (15 mL) được đun nóng ở 55°C trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ và cặn được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 347B

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 347A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,31 - 10,55 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (d, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,17 (d, 3H), 3,61 (s, 4H), 3,42 (d, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,48 - 2,41 (m, 4H), 2,23 (s, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,76 (s, 2H), 1,40 (s, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 348

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 348A

4-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-3-(triflometylsulfonyl)benzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 296C (0,500 g) trong tetrahydrofuran (5 mL) được thêm natri hydrua (0,596 g). Tetrahydrofuran (25 mL) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, và hợp chất ví dụ 131C (1,145 g) được thêm vào dưới dạng dung dịch trong tetrahydrofuran (5 mL). Sau khi khuấy trong 2 giờ, phản ứng này được cho phân bố giữa dung dịch HCl 1N (50 mL) và diclometan (200 mL). Lớp diclometan được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Chất rắn thu được được sắc ký bằng silicagel (Reveleris 80 g) tách rửa với gradien từ 0,5% đến 7,5% metanol/diclometan trong 30 phút (dòng chảy = 40 ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 348B

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 348A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,8, 1H), 7,37 (d, J = 8,4, 3H), 7,07 (d, J = 8,4, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,47 (d, J = 20,7, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,21 - 3,02 (m, 4H), 2,18 (s, 6H), 2,01 - 1,79 (m, 8H), 1,42 (s, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 349

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 326A cho hợp chất ví dụ 1G và hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 110E trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (s,

1H), 7,34-7,38 (m, 13H), 7,07 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,55 (d, 2H), 3,756-3,79 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 2H), 3,15 (br s, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,82-1,91 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 350

2-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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 350A

metyl 2-(6-amino-5-bromopyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 318B (1,6 g) trong N,N-dimetylformamit (50 mL) được làm lạnh đến 0°C, sau đó thêm N-bromosucxinimit (1,195 g) trong dung dịch N,N-dimetylformamit (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và tôi bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước được làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng cách sử dụng phép tinh chế cột nhanh bằng 30-40% etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 350B

Metyl 2-(6-amino-5-bromopyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 350A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 350C

axit 2-(6-Amino-5-bromopyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 350B cho hợp chất ví dụ 38G trong ví dụ 38H.

Ví dụ 350D

2-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 350C cho hợp chất ví dụ 110E trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,52 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,08 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,93 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 351

2-amino-5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)nicotinamit

Ví dụ 351A

Metyl 2-(6-amino-5-xyanopyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat

Hợp chất ví dụ 350A (150 mg), zinc cyanide (28 mg) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (61 mg) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (0,5 mL), rửa bằng N_2 ba lần. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 120°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng 2,5-5% metanol/diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 351B

Metyl 2-(6-amino-5-xyanopyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 351A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 351C

axit 2-(6-Amino-5-carbamoylpyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 351B cho hợp chất ví dụ 38G trong ví dụ 38H.

Ví dụ 351D

2-amino-5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)nicotinamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 351C cho hợp chất ví dụ 110E trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,50 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,07 (m, 5H), 6,59 (dd, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,98 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 352

2-[(6-amino-5-xyanopyridin-3-yl)oxy]-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 352A

axit 2-(6-Amino-5-xyanopyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 351B cho hợp chất ví dụ 38G trong ví dụ 38H.

Ví dụ 352B

2-[(6-amino-5-xyanopyridin-3-yl)oxy]-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 352A cho hợp chất ví dụ 110E trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,46 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,59 (s, 2H), 6,28 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,93 (m, 5H), 1,64 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 353

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 353A

(R)-tert-butyl 1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-ylcarbamat

(R)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat (500 mg) được hóa hợp với 1,1-diflo-2-iodoetan (618 mg) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,4 mL) trong N,N-dimetylformamit (6 mL) trong lọ nhỏ 20 mL. Phản ứng này được đun nóng đến 70°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh, tách rửa với gradien từ 0-5% metanol trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 353B

(R)-1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 353A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 353C

(R)-4-(1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 353B cho 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin trong ví dụ 4A.

Ví dụ 353D

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 353C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,58 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,27, 6,13, 5,99 (each t, total 1H), 6,18 (d, 1H), 6,17 (br s, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,92 (m, 5H), 2,80 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,25 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 354

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 131D cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 8,07 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (m, 3H), 7,63 (dd, 1H), 6,54 (br s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,95 (br s, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 3,06 (m, 5H), 2,86 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 355

2-{[6-(acetylamino)pyridin-3-yl]oxy}-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 355A

metyl 2-(6-aminopyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318B cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 355B

metyl 2-(6-axetamidopyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất ví dụ 355A (200 mg) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (5 mL), sau đó thêm trietylamin (0,15 mL) và axetyl clorua (0,3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng phép tinh chế cột nhanh bằng 20-40% etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 355C

axit 2-(6-axetamidopyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 355B cho hợp chất ví dụ 38G trong ví dụ 38H.

Ví dụ 355D

2-{[6-(acetylamino)pyridin-3-yl]oxy}-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 355C cho hợp chất ví dụ 110E trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,39 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,08 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,20 (m, 6H), 2,06 (s, 3H), 1,99 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,94 (s, 6H)

Ví dụ 356

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({6-[(metylsulfonyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 356A

metyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(6-(metylsulfonamido)pyridin-3-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế metansulfonyl clorua cho axetyl clorua trong ví dụ 355B.

Ví dụ 356B

axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(6-(metylsulfonamido)pyridin-3-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 356A cho hợp chất ví dụ 38G trong ví dụ 38H.

Ví dụ 356C

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({6-[(metylsulfonyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 356B cho hợp chất ví dụ 110E trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,88 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,27 (m, 7H), 3,09 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,98 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 357

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Ví dụ 357A

(R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-amin

Dung dịch chứa (R)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat (0,500 g) và 1,3-diflopropan-2-on (0,278 g) trong diclometan (5 mL) được thêm natri triaxetoxybohydrua (0,853 g). Sau khi khuấy trong 1 giờ, phản ứng này được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (5 mL). Sản phẩm được chiết trong diclometan (25 mL), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Nguyên liệu thô thu được được xử lý bằng HCl (4,0M trong dioxan, 4 mL) và metanol (1 mL) và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 357B

(R)-4-(1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

4-flo-3-nitrobenzensulfonamit (0,272 g) và (R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-amin (0,195 g) trong tetrahydrofuran (3,0 mL) được thêm N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,512 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 6 giờ, phản ứng này được cô, nạp vào silicagel (Reveleris 40 g) và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng gradien từ 25% đến 100% etyl axetat/hexan trong 30 phút để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 357C

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 357B cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,21 (s, 2H), 8,58 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,62 (dd, 4H), 4,31 - 4,18 (m, 1H), 3,04 (s, 6H), 2,73 (s, 4H), 2,39 - 2,23 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,79 - 1,60 (m, 1H), 1,38 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 358

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 65A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 8,56 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,12 (br s, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,11 (m, 5H), 2,91 (m, 2H), 2,76 (m, 3H), 2,22 (m, 6H), 1,97 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,46 (m, 2H), 0,36 (m, 2H).

Ví dụ 359

2-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 350C cho hợp chất ví dụ 110E và hợp chất ví dụ 184A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,53 (dd, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (m, 7H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 360

2-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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 được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 350C cho hợp chất ví dụ 110E và hợp chất ví dụ 296D cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,19 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,34 (d, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 361

2-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 350C cho hợp chất ví dụ 110E và hợp chất ví dụ 291A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,48 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,06 (m, 3H), 6,62 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,92 (m, 2H), 3,79 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,40 (m, 3H), 3,08 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 362

2-[(6-amino-5-metylpyridin-3-yl)oxy]-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 362A

metyl 2-(6-amino-5-metylpyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat

Hợp chất ví dụ 350A (260 mg), dixyclohexyl(2',6'-dimetoxybiphenyl-2-yl)phosphin (25 mg), và paladi(II) axetat (7 mg) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran khan (2 mL). Hỗn hợp được thổi bằng N_2 ba lần và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút sau đó thêm metyl kẽm(II) clorua (0,45 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng này được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và pha loãng bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng phép tinh chế cột nhanh bằng 60-100% etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 362B

metyl 2-(6-amino-5-metylpyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 362A cho hợp chất ví dụ 3A trong ví dụ 3G.

Ví dụ 362C

axit 2-(6-amino-5-metylpyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 362B cho hợp chất ví dụ 38G trong ví dụ 38H.

Ví dụ 362D

2-[(6-amino-5-metylpyridin-3-yl)oxy]-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 362C cho hợp chất ví dụ 110E trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,57 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,60 (dd, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,97 (m, 7H), 1,63 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 363

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 337D cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,53 - 11,08 (m, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,38 (ddd, 5H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,18 (s, 3H), 3,77 (dd, 4H), 3,52 (dd, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,22 (d, 6H), 2,03 - 1,67 (m, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 364

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1-oxetan-3-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 364A

tert-butyl 1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế tert-butyl piperidin-4-ylcarbamat cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và oxetan-3-on cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 364B

1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 364A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 364C

3-nitro-4-(1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-ylamino)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 364B cho 1-isopropylpiperidinyl-4-amin trong ví dụ 41A.

Ví dụ 364D

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1-oxetan-3-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 364C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 8,57 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,17 (m, 3H), 4,55 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 3,76 (br s, 1H), 3,46 (br s, 1H), 3,11 (m, 5H), 2,77 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 2,08 (m, 1H), 1,97 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 365

2-[(6-amino-5-isopropylpyridin-3-yl)oxy]-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 365A

metyl 2-(6-amino-5-isopropylpyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 350B cho hợp chất ví dụ 350A và isopropyl kẽm(II) clorua cho metyl kẽm(II) clorua trong ví dụ 362A.

Ví dụ 365B

axit 2-(6-amino-5-isopropylpyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 365A cho hợp chất ví dụ 38G trong ví dụ 38H.

Ví dụ 365C

2-[(6-amino-5-isopropylpyridin-3-yl)oxy]-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 365B cho hợp chất ví dụ 110E trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,61 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,60 (dd, 1H), 6,06 (dd, 1H), 5,71 (d, 2H), 3,85 (dd, 1H), 3,27 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,74 (s, 2H), 2,38 (t, 1H), 2,17 (m, 6H), 1,92 (m, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,11 (d, 6H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 366

2-[(6-amino-5-xyclopropylpyridin-3-yl)oxy]-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 366A

metyl 2-(6-amino-5-xyclopropylpyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 350B cho hợp chất ví dụ 350A và xyclopropyl kẽm(II) clorua cho metyl kẽm(II) clorua trong ví dụ 362A.

Ví dụ 366B

axit 2-(6-amino-5-xyclopropylpyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 366A cho hợp chất ví dụ 38G trong ví dụ 38H.

Ví dụ 366C

2-[(6-amino-5-xyclopropylpyridin-3-yl)oxy]-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 366B cho hợp chất ví dụ 110E trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,64 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,97 (m, 3H), 1,65 (m, 3H), 1,40 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,87 (m, 2H), 0,49 (m, 2H).

Ví dụ 367

Trans-2-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 350C cho hợp chất ví dụ 110E và hợp chất ví dụ 345B cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,50 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,64 (dd, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,99 (m, 4H), 1,80 (d, 2H), 1,62 (s, 1H), 1,40 (t, 2H), 1,04 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 368

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

Ví dụ 368A

metyl 4-flo-2-(3-flo-2-nitrophenoxy)benzoat

Dung dịch chứa metyl 4-flo-2-hydroxybenzoat (1,225 g) trong tetrahydrofuran khan (25 mL) được thêm kali t-butoxit (0,808 g). Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa 1, 3-diflo-2-nitrobenzen (0,955 g) trong tetrahydrofuran (6 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó ở 80 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (40 mL) và chiết bằng diclometan. Dung dịch hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Cặn được tinh chế trên cột silicagel, tách rửa với 25% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 368B

metyl 2-(3-(bis(4-metoxyphenyl)metylamino)-2-nitrophenoxy)-4-flobenzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 368A (1,33 g), bis(4-metoxyphenyl)metanamin (1,046 g) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,127 ml) trong 1-metyl-2-pyrolidinon khan (20 mL) được khuấy ở 120°C qua đêm. Hỗn hợp được cô và cặn được cho vào nước (100 mL) và chiết bằng diclometan. Cặn được hấp thụ trên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký trên cột silicagel, tách rửa với 25% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 368C

metyl 2-(2-amino-3-(bis(4-metoxyphenyl)metylamino)phenoxy)-4-flobenzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 368B (1,1 g) trong metanol được hydro hóa bằng Raney Ni, ở 60 psi (413,7kPa) H_2 ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch đã lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 368D

metyl 2-(1-(bis(4-metoxyphenyl)metyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yloxy)-4-flobenzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 368C (0,58 g) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,804 ml) trong diclometan (8 mL) được làm lạnh bằng bể nước đá. Sau đó, dung dịch 20% trọng lượng của phosgen trong toluen (0,850 ml) được thêm vào nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan và rửa bằng dung dịch 5% $NaHCO_3$, Nguyên liệu được hấp thụ trên silic oxit và tinh chế trên cột silicagel tách rửa với 50% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 368E

metyl 2-(1-(bis(4-metoxyphenyl)metyl)-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yloxy)-4-flobenzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 368D (250 mg) trong N,N-dimetylformamit khan (6 mL) được thêm natri hydrua (34,1 mg). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 30 phút. Sau đó, iodometan (35,6 µl) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (30 mL), sau đó chiết bằng etyl axetat. Dung dịch được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 368F

metyl 2-(1-(bis(4-metoxyphenyl)metyl)-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Lọ được nạp Ví dụ 368E (281 mg), N,N-dimetylformamit khan (6 mL) và piperazin (268 mg). Hỗn hợp được khuấy ở 75°C qua đêm. Dung môi được làm bay hơi và cặn được hòa tan lại trong etyl axetat. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel tách rửa với 5% metanol trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 368G

metyl 2-(1-(bis(4-metoxyphenyl)metyl)-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-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 ví dụ 368F (275 mg) và hợp chất ví dụ 60D (169 mg) trong diclometan khan (5 mL) được thêm natri triaxetoxybohydrua (172 mg) theo vài phần trong 5 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch 5% Na_2CO_3 (10 mL) và chiết bằng diclometan. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel tách rửa với 45% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 368H

axit 2-(1-(bis(4-metoxyphenyl)metyl)-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-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 hợp chất ví dụ 368G cho hợp chất ví dụ 38G trong ví dụ 38H.

Ví dụ 368I

2-(1-(bis(4-metoxyphenyl)metyl)-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-4-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)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 hợp chất ví dụ 368H cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H.

Ví dụ 368J

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

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 368I (140 mg) trong diclometan (10 mL) được làm lạnh bằng bể nước đá. Axit trifloaxetic (10 mL) được thêm vào. Dung dịch thu

được được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 48 giờ. Dung dịch được cô và cặn được nghiền với dietyl ete. Chất rắn thu được được tinh chế bằng HPLC đảo pha bằng cách sử dụng hệ Waters Preparative LC4000 bằng cột Phenomenex Luna C18 và pha động nước-axetonitril được đệm amoni axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (500MHz, pyridin-d_5) δ 12,34 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,86-6,79 (m, 3H), 6,74(d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 3,96 (dd, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,30 (d, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,19 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,30-2,28 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,58 (d, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,33 (dq, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 369

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 369A

tert-butyl 2-((2-nitro-4-sulfamoylphenylamino)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế tert-butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat cho 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin trong ví dụ 4A.

Ví dụ 369B

4-(morpholin-2-ylmetylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 369A (0,8 g) trong metylen clorua (10 mL) và axit trifloaxetic (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi và cặn được nghiền với dietyl ete. Chất rắn thu được được hòa tan trong dung dịch 5% natri cacbonat (20 mL). Hỗn hợp được cô đến khô và chất rắn thu được được nghiền với dung dịch chứa 10% metanol trong metylen clorua vài lần. Việc bay hơi dung môi hữu cơ tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 369C

4-((4-xyclopropylmorpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 369B (0,633 g) và (1-etoxyxyclopropoxy)trimetylsilan (1,601 mL) trong methanol khan (15 mL) và axit axetic (1,717 mL) được hồi lưu trong 30 phút và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Natri xyanobohydrua (0,377 g) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi

trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô. Cặn được trộn bằng dung dịch 5% Na_2CO_3 (25 mL) và chiết bằng etyl axetat. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silicagel tách rửa với 5% đến 10% metanol trong diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 369D

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 369C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 11,34 (br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,17 (br s, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 2,26 (m, 5H), 2,15 (m, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,42 (m, 2H), 0,33 (m, 2H).

Ví dụ 370

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-xyclopropylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Ví dụ 370A

(R)-tert-butyl 1-xyclopropylpyrolidin-3-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế (R)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat cho tert-butyl (trans)-4-aminoxyclohexylcarbamat trong ví dụ 334A.

Ví dụ 370B

(R)-1-xyclopropylpyrolidin-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 370A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 370C

(R)-4-(1-xyclopropylpyrolidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 370B cho 1-isopropylpiperidinyl-4-amin trong ví dụ 41A.

Ví dụ 370D

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-xyclopropylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 370C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 8,52 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,09 (br s, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,09 (m, 4H), 3,01 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,76 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,22 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,43 (m, 2H), 0,37 (m, 2H).

Ví dụ 371

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-flo-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Ví dụ 371A

4-((1-(1,3-diflopropan-2-yl)-4-flopiperidin-4-yl)metoxy)-3-nitrobenzensulfonamit

Huyền phù chứa hợp chất ví dụ 341C (0,100 g) và 1,3-diflopropan-2-on (0,025 g) trong diclometan (2 mL) được thêm natri triaxetoxybohydrua (0,071 g). Sau 15 phút, N,N-dimetylformamit được thêm nhỏ giọt vào cho đến khi thu được dung dịch màu da cam (~15 giọt). Sau khi khuấy qua đêm, 1,3-diflopropan-2-on nữa và natri triaxetoxybohydrua được thêm vào. Sau 3 giờ, phản ứng này được nạp vào silicagel (Reveleris 40 g) và tách rửa với gradien từ 0,5-5% metanol/diclometan trong 30 phút (dòng chảy = 40 ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 371B

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-flo-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 371A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H.

^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 12,05 - 10,74 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,50 (dd, 2H), 7,37 (d, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,18 (d, 3H), 4,62 (dd, 4H), 4,38 (d, 2H), 3,16 (s, 5H), 2,97 - 2,60 (m, 8H), 2,18 (s, 4H), 2,07 - 1,60 (m, 6H), 1,42 (s, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 372

tert-butyl 6-bromo-4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat

Ví dụ 372A

metyl este của axit 2-(2,6-Dibromo-pyridin-4-yloxy)-4-flo-benzoic

Dung dịch chứa metyl 4-flo-2-hydroxybenzoat (2,00 g), 2,6-dibromo-4-nitropyridin (3,65 g), và xesi cacbonat (4,21 g) trong N,N-dimetylformamit (100 mL) được đun nóng đến 55°C trong 16 giờ, làm nguội, thêm vào nước, và chiết bằng 50% etyl axetat trong hexan. Chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 30-50% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 372B

metyl este của axit 2-(2-Bromo-6-tert-butoxycacbonylamino-pyridin-4-yloxy)-4-flo-benzoic

Hợp chất ví dụ 372A (1400 mg), tert-butyl carbamat (405 mg), và xesi cacbonat (1689 mg) được thêm vào 1,4-dioxan (24 mL). Dung dịch được khử khí và rửa bằng nitơ ba lần. Paladi (II) axetat (39 mg) và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten (200 mg) được thêm vào, và dung dịch được đun nóng ở 80°C trong 2,5 giờ, làm lạnh, thêm vào nước, và chiết bằng 50% etyl axetat trong hexan. Chất chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 10-20% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 372C

metyl este của axit 2-(2-Bromo-6-tert-butoxycacbonylamino-pyridin-4-yloxy)-4-piperazin-1-yl-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 372B cho hợp chất ví dụ 342D trong ví dụ 342E.

Ví dụ 372D

metyl este của axit 2-(2-Bromo-6-tert-butoxycacbonylamino-pyridin-4-yloxy)-4-{4-[2-(4-clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 60D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 372C cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 372E

axit 2-(2-Bromo-6-tert-butoxycacbonylamino-pyridin-4-yloxy)-4-{4-[2-(4-clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 372D cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 372F

tert-butyl 6-bromo-4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 372E cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,58 (bs, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,63 (bs, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,35-3,25 (m, 8H), 2,85 (bs, 2H), 2,40-2,15 (m, 6H), 1,97 (bs, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,65 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,36-1,22 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 373

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(2,6-Bis-tert-butoxycacbonylamino-pyridin-4-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 373A

metyl este của axit 2-(2,6-Bis-tert-butoxycacbonylamino-pyridin-4-yloxy)-4-flo-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình trong ví dụ 372B.

Ví dụ 373B

metyl este của axit 2-(2,6-Bis-tert-butoxycacbonylamino-pyridin-4-yloxy)-4-piperazin-1-yl-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 373A cho hợp chất ví dụ 342D trong ví dụ 342E.

Ví dụ 373C

metyl este của axit 2-(2,6-Bis-tert-butoxycacbonylamino-pyridin-4-yloxy)-4-{4-[2-(4-clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 60D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 373B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 373D

axit 2-(2,6-Bis-tert-butoxycacbonylamino-pyridin-4-yloxy)-4-{4-[2-(4-clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 373C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 373E

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(2,6-Bis-tert-butoxycacbonylamino-pyridin-4-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 373D cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 9,12 (bs, 2H), 8,57 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,86 (s, 2H), 6,79 (dd, 1H), 6,56 (bs, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,27-3,18 (m, 8H), 2,79 (bs, 2H), 2,31-2,15 (m, 6H), 1,97 (bs, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,41 (s, 18H), 1,33-1,23 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 374

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[6-(xyclopropylamino)pyridin-3-yl]oxy}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 374A

metyl 2-(6-(xyclopropylamino)pyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế xyclopropyl amin cho tert-butyl carbamat trong ví dụ 377B.

Ví dụ 374B

metyl 2-(6-(xyclopropylamino)pyridin-3-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 374A cho hợp chất ví dụ 377E trong ví dụ 377F.

Ví dụ 374C

metyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(6-(xyclopropylamino)pyridin-3-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 374B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và hợp chất ví dụ 60D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 374D

axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(6-(xyclopropylamino)pyridin-3-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 374C cho hợp chất ví dụ 38G trong ví dụ 38H.

Ví dụ 374E

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[6-(xyclopropylamino)pyridin-3-yl]oxy}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 374D cho hợp chất ví dụ 110E trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,54 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,60 (m, 3H), 6,13 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,92 (m, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,68 (m, 2H), 0,41 (m, 2H).

Ví dụ 375

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({6-[(2,2-difloetyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Ví dụ 375A

metyl 2-(6-(2,2-difloetylamino)pyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 2,2-difloetanamin cho tert-butyl carbamat trong ví dụ 377B.

Ví dụ 375B

metyl 2-(6-(2,2-difloetylamino)pyridin-3-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 375A cho hợp chất ví dụ 377E trong ví dụ 377F.

Ví dụ 375C

metyl 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(6-(2,2-difloetylamino)pyridin-3-yloxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 375B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và hợp chất ví dụ 60D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 375D

axit 4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(6-(2,2-difloetylamino)pyridin-3-yloxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 375C cho hợp chất ví dụ 38G trong ví dụ 38H.

Ví dụ 375E

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({6-[(2,2-difloetyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)-N-[(4-{[(4-metoxyxyclohexyl)metyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 375D cho hợp chất ví dụ 110E và hợp chất ví dụ 345B cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,52 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,60 (m, 2H), 6,10 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,05 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,99 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 1,07 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 376

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({6-[(2,2-difloetyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 375D cho hợp chất ví dụ 110E trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ

8,55 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,10 (m, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,94 (m, 4H), 1,62 (d, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 377

2-{[5-clo-6-(metylamino)pyridin-3-yl]oxy}-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 377A

metyl 2-(6-clopyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat

Dung dịch chứa 6-clopyridin-3-ol (2,41 g) trong 2-metyltetrahydrofuran (20 mL) và N,N-dimetylformamit (4 mL) được thêm kali tert-butoxit (1,0M trong tetrahydrofuran) (18,60 mL). Phản ứng này được khuấy trong 15 phút, sau đó metyl 2,4-diflobenzoat (3,52 g) được thêm vào dưới dạng dung dịch trong 2-metyltetrahydrofuran (2 mL). Phản ứng này được đun nóng đến 80°C và được khuấy dưới môi trường nitơ trong 3 ngày. Phản ứng này được làm nguội, pha loãng bằng etyl axetat (100 mL), rửa bằng nước (50 mL), dung dịch HCl 1N (50 mL), và nước muối (50 mL), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký silicagel (Reveleris 80 g), tách rửa với 10% etyl axetat/hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 377B

metyl 2-(6-(tert-butoxycacbonylamino)pyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat

Hợp chất ví dụ 377A (3,30 g), tert-butyl carbamat (1,51 g) và xesi cacbonat (5,73 g) trong dioxan (30 mL) được thêm diaxetoxypaladi (0,079 g) và (9,9-dimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin) (0,41 g) và phản ứng này được đun nóng đến 85°C qua đêm dưới môi trường nitơ. Phản ứng này được làm nguội, pha loãng bằng etyl axetat (100 mL) và rửa bằng nước (75 mL) và nước muối (75 mL) làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký silicagel (Reveleris 80 g) tách rửa với 10% etyl axetat/hexan trong 20 phút tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 377C

metyl 2-(6-(tert-butoxycacbonyl(metyl)amino)pyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 377B (0,750 g) trong N,N-dimetylformamit (5 mL) được thêm natri hydrua (0,091 g). Phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt

độ trong phòng và sau đó iodometan (0,142 mL) được thêm vào phản ứng này và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng này được dập tắt bằng nước (25 mL) và chiết bằng etyl axetat (75 mL). Lớp hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Cặn được nạp vào silicagel (Reveleris 40 g) và tách rửa với gradien từ 5-15% etyl axetat/hexan trong 30 phút (dòng chảy = 40 ml/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 377D

metyl 4-flo-2-(6-(metylamino)pyridin-3-yloxy)benzoat

Hợp chất ví dụ 377C (0,714 g) trong diclometan (10 mL) được thêm axit trifloaxetic (1,5 mL). Sau khi khuấy trong 3 giờ, phản ứng này được cô, được hòa tan trong diclometan (100 mL), rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 75 mL) và nước muối (75 mL), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 377E

metyl 2-(5-clo-6-(metylamino)pyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 377D (0,450 g) và N-closucxinimit (0,239 g) được khuấy cùng với N,N-dimetylformamit (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được khuấy trong 48 giờ, pha loãng bằng etyl axetat (100 mL), rửa bằng nước (2 x 50 mL) và nước muối (50 mL), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký silicagel (Reveleris 40 g) tách rửa với gradien từ 5-30% etyl axetat/hexan trong 30 phút (dòng chảy = 40 ml/phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 377F

metyl 2-(5-clo-6-(metylamino)pyridin-3-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 377E (0,230 g) và piperazin (0,255 g) trong dimetylsulfoxit (3 mL) được đun nóng đến 85°C trong 1 giờ. Phản ứng này được làm nguội và pha loãng bằng etyl axetat (75 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (3 x 50 mL) và nước muối (50 mL), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 377G

metyl 2-(5-clo-6-(metylamino)pyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 377F (0,230 g) và hợp chất ví dụ 60D (0,182 g) trong diclometan (2 mL) được thêm natri triaxetoxybohydrua (0,194 g) và hỗn hợp

phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (25 mL) và chiết bằng diclometan (75 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký silicagel (Reveleris 40 g) tách rửa với gradien từ 5-30% etyl axetat/hexan trong 30 phút tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 377H

axit 2-(5-clo-6-(metylamino)pyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 377G (0,295 g) trong tetrahydrofuran (5 mL) và metanol (2 mL) được thêm dung dịch LiOH 1,0M (1,452 mL) và phản ứng này được đun nóng đến 55°C. Sau khi khuấy trong 3 giờ, phản ứng này được làm nguội, pha loãng bằng diclometan (75 mL) và nước (15 mL) và tôi bằng dung dịch HCl 1N (1,45 mL). Lớp hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước muối (15 mL), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 377I

2-{[5-clo-6-(metylamino)pyridin-3-yl]oxy}-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 377H cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,52 - 11,16 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,85 (d, 2H), 3,41 - 3,19 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,84 (d, 3H), 2,79 (s, 2H), 2,20 (d, 6H), 1,97 (s, 3H), 1,62 (d, 2H), 1,41 (d, 2H), 1,29 (dd, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 378

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({4-[2-flo-1-(flometyl)etyl]morpholin-2-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 378A

tert-butyl (4-(1,3-diflopropan-2-yl)morpholin-2-yl)metylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế tert-butyl morpholin-2-ylmetylcarbamat cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và 1,3-diflopropan-2-one cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A

Ví dụ 378B

(4-(1,3-diflopropan-2-yl)morpholin-2-yl)metanamin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 378A cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 378C

4-((4-(1,3-diflopropan-2-yl)morpholin-2-yl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 378B cho 3-(N-morpholinyl)-1-propylamin trong ví dụ 4A.

Ví dụ 378D

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({4-[2-flo-1-(flometyl)etyl]morpholin-2-yl}metyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 378C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit -d_6) δ 11,30 (br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,17 (br s, 2H), 4,68 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 3,83 (d, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,90 (d, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,57 (t, 1H), 2,42 (t, 1H), 2,25 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 379

2-[(2-amino-6-bromopyridin-4-yl)oxy]-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 372F (137 mg) được hòa tan trong diclometan (2 mL), và axit trifloaxetic (0,21 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, pha loãng bằng diclometan, chiết bằng dung dịch natri bicacbonate bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,57 (bs, 1H), 8,48 (bs, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,54

(d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,55 (bs, 1H), 6,23 (d, 2H), 6,03 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,24 (m, 8H), 2,81 (bs, 2H), 2,35-2,15 (m, 6H), 1,97 (bs, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,65 (d, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,35-1,21 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 380

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(2,6-diaminopyridin-4-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 373E cho hợp chất ví dụ 372F trong ví dụ 379, ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,36 (d, 1H), 8,34 (t, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,21 (bs, 4H), 3,84 (dd, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,29-2,15 (m, 8H), 1,98 (bs, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,34-1,17 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 381

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 264A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,78 - 11,08 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 2H), 7,36 (d, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,18 (d, 3H), 4,13 (d, 2H), 3,88 (d, 2H), 3,35 (d, 2H), 3,14 (s, 4H), 2,99 - 2,78 (m, 2H), 2,08 (t, 9H), 1,66 (d, 2H), 1,45 - 1,22 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 382

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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]piperidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Ví dụ 382A

(R)-1-(1,3-diflopropan-2-yl)piperidin-3-amin hydro clorua

Dung dịch chứa (R)-tert-butyl piperidin-3-ylcarbamat (0,500 g), 1,3-diflopropan-2-on (0,258 g) và natri triaxetoxyhydroborat (0,794 g) được khuấy với

diclometan (5 mL) qua đêm. Phản ứng này được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) và chiết bằng diclometan (30 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Nguyên liệu thô được xử lý bằng HCl (4,0M dioxan, 2 mL) trong metanol (2 mL). Sau khi khuấy trong 2 giờ, phản ứng này được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 382B

(R)-4-(1-(1,3-diflopropan-2-yl)piperidin-3-ylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ 382A (0,590 g) và 4-clo-3-nitrobenzensulfonamit (0,611 g) trong dioxan (10 mL) được thêm N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,641 mL) và hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến 90°C. Hỗn hợp phản ứng này được cô, nạp vào silicagel (Reveleris 80 g) và tách rửa với gradien từ 35% đến 100% etyl axetat/hexan trong 30 phút để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 382C

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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]piperidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 382B cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,62 - 11,06 (m, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,18 (s, 3H), 4,64 (dt, 4H), 4,00 (s, 1H), 3,27 - 3,08 (m, 5H), 2,90 - 2,58 (m, 6H), 2,20 (d, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,60 (s, 4H), 1,40 (s, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 383

tert-butyl 5-bromo-4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat

Ví dụ 383A

metyl este của axit 2-(2-Amino-5-bromo-pyridin-4-yloxy)-4-flo-benzoic

Hợp chất ví dụ 271A (600 mg), kali bromua (300 mg), và amoni molybđat (85 mg) được thêm vào axit axetic (6 mL). Natri perborat tetrahydrat (387 mg) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và thêm vào nước. Độ pH được điều chỉnh đến 12 bằng cách sử dụng dung dịch natri hydroxit 1M, và dung

dịch được chiết bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 30-70% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 383B

metyl este của axit 2-(5-Bromo-2-tert-butoxycacbonylamino-pyridin-4-yloxy)-4-flo-benzoic

Hợp chất ví dụ 383A (726 mg), di-tert-butyl dicacbonat (557 mg), và 4-(dimetylamino)pyridin (26 mg) được thêm vào axetonitril (15 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch được cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng 20% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 383C

metyl este của axit 2-(5-Bromo-2-tert-butoxycacbonylamino-pyridin-4-yloxy)-4-piperazin-1-yl-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 383B cho hợp chất ví dụ 342D trong ví dụ 342E.

Ví dụ 383D

metyl este của axit 2-(5-Bromo-2-tert-butoxycacbonylamino-pyridin-4-yloxy)-4-{4-[2-(4-clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 60D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 383C cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 383E

axit 2-(5-Bromo-2-tert-butoxycacbonylamino-pyridin-4-yloxy)-4-{4-[2-(4-clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 383D cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 383F

tert-butyl 5-bromo-4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 383E cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 9,62 (bs, 1H), 8,58 (bs, 1H), 8,48 (bs, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,15-6,98 (m, 4H), 6,82 (d, 1H), 6,62 (bs, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,35-3,20 (m, 8H), 2,79 (m, 2H), 2,30-2,16 (m, 6H), 1,97 (bs, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,30 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 384

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 384A

metyl este của axit 2-(4-Clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-flo-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 4-clo-1H-pyrolo[2,3-B]pyridin-5-ol cho hợp chất ví dụ 342C trong ví dụ 342D.

Ví dụ 384B

metyl este của axit 2-(4-Clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-4-piperazin-1-yl-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 384A cho hợp chất ví dụ 342D trong ví dụ 342E.

Ví dụ 384C

metyl este của axit 4-{4-[2-(4-Clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-(4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 60D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt và hợp chất ví dụ 384B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat trong ví dụ 1A.

Ví dụ 384D

axit 4-{4-[2-(4-Clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-piperazin-1-yl}-2-(4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 384C cho hợp chất ví dụ 1E trong ví dụ 1F.

Ví dụ 384E

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 384D cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,03 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,13-2,96 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (bs, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,61 (d, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,36-1,21 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 385

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-({6-[(2,2,2-trifloetyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)benzamit

Ví dụ 385A

metyl 2-(6-(tert-butoxycacbonyl(2,2,2-trifloetyl)amino)pyridin-3-yloxy)-4-flobenzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế 1,1,1-triflo-2-iodoetan cho metyl iodua trong ví dụ 377C.

Ví dụ 385B

metyl 2-(6-(tert-butoxycacbonyl(2,2,2-trifloetyl)amino)pyridin-3-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 385A cho hợp chất ví dụ 377E trong ví dụ 377F.

Ví dụ 385C

metyl 2-(6-(tert-butoxycacbonyl(2,2,2-trifloetyl)amino)pyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 385B cho tert-butyl piperazin-1-carboxylat và hợp chất ví dụ 60D cho 4'-clobiphenyl-2-carboxaldehyt trong ví dụ 1A.

Ví dụ 385D

axit 2-(6-(tert-butoxycacbonyl(2,2,2-trifloetyl)amino)pyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 385C cho hợp chất ví dụ 38G trong ví dụ 38H.

Ví dụ 385E

tert-butyl 5-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyranyl)metylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)-phenoxy)pyridin-2-yl(2,2,2-trifloetyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 385D cho hợp chất ví dụ 110E trong ví dụ 110F.

Ví dụ 385F

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-({6-[(2,2,2-trifloetyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)benzamit

Hợp chất ví dụ 385E (20 mg) được hòa tan trong diclometan khan và axit trifloaxetic (0,1 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới chân không. Cặn được hòa tan trong etyl axetat, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ và nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,56 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,63 (m, 2H), 6,13 (d, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,97 (m, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 386

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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]benzamit

Ví dụ 386A

trans-4-(aminometyl)xyclohexanol

Tert-butyl trans-(4-hydroxyxyclohexyl)metylcarbamat (1 g) trong diclometan (10 ml) được xử lý bằng axit trifloaxetic (10 ml) ở 0°C trong hai giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và cặn được làm khô dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 386B

4-(trans-(4-hydroxyxyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 386A cho 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1G.

Ví dụ 386C

Trans-2-(6-amino-5-clopyridin-3-yloxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(4-((4-hydroxyxyclohexyl)metylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 110F bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 110E và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 318E và hợp chất ví dụ 386B. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 8,61 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,18 (s, 3H), 4,52 (d, 1H), 3,24 - 3,30 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,25 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 1,75 (d, 2H), 1,50 - 1,64 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,97 - 1,17 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 387

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

Ví dụ 387A

metyl 2-(6-amino-5-clopyridin-3-yloxy)-4-(piperazin-1-yl)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 318C (8,90 g) và piperazin (10,34 g) trong dimetylsulfoxit (100 mL) được đun nóng đến 85°C. Sau khi khuấy trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng etyl axetat (400 mL), rửa bằng nước (2 x 250 mL) và nước muối (250 mL), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 387B

metyl 2-(6-amino-5-clopyridin-3-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 387A (0,344 g) và hợp chất ví dụ 38E (0,238 g) trong diclometan (5 mL) được thêm natri triaxetoxyhydroborat (0,302 g) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) và chiết bằng diclometan (50 mL). Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký silicagel (Reveleris 40

g) tách rửa với gradien từ 10-75% etyl axetat/hexan trong 30 phút (dòng chảy = 40 ml/phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 387C

axit 2-(6-amino-5-clopyridin-3-yloxy)-4-(4-((4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 387B (0,300 g) trong tetrahydrofuran (5 mL) và metanol (1 mL) được thêm lithi hydroxit 1,0M (1,506 mL) và huyền phù được đun nóng đến 55°C. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, pha loãng bằng diclometan (20 mL) và nước (10 mL), và dập tắt bằng dung dịch HCl 1N (1,5 mL). Lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước được chiết bằng 20 ml diclometan. Chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (25 mL), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 387D

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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 387B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,40 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 4H), 7,23 (d, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,18 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,44 - 3,21 (m, 4H), 3,11 (s, 4H), 2,87 (s, 2H), 2,24 (s, 4H), 2,16 (s, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,38 - 1,15 (m, 8H).

Ví dụ 388

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 277B cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 326A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,29 (br d, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,53 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,07 (v br s, 4H), 2,86 (br s, 2H), 2,25 (v br s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,18 (s, 6H).

Ví dụ 389

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 332A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,52 - 11,11 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,17 (s, 3H), 3,86 - 3,38 (m, 6H), 3,12 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,61 (s, 1H), 2,21 (d, 6H), 1,97 (s, 3H), 1,65 (d, 1H), 1,40 (s, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 390

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 387C cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 326A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,94 - 11,04 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (d, 3H), 7,16 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,18 (d, 3H), 4,56 (d, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,77 (dd, 2H), 3,67 - 3,51 (m, 2H), 3,14 (s, 4H), 2,95 (s, 2H), 2,33 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,87 (td, 4H), 1,20 (s, 6H).

Ví dụ 391

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-[4-({9-(4-clophenyl)-3-[2-flo-1-(flometyl)etyl]-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-8-yl}metyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 391A

benzyl 4- (piperidin-1-ylmetylen)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa benzyl 4-formylpiperidin-1-carboxylat (22,35 g) trong toluen (300 mL) được thêm piperidin (11,55 g). Hỗn hợp được khuấy ở hồi lưu dưới bẫy Dean-Stark qua đêm. Hỗn hợp được cô dưới chân không và cặn được sử dụng ngay trong bước tiếp theo.

Ví dụ 391B

benzyl 9-oxo-3-azaspiro[5,5]undec-7-en-3-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 391A thô (35,5 g) trong etanol (300 mL) được thêm but-3-enon (8,71 g). Hỗn hợp được khuấy ở hồi lưu qua đêm. Axit axetic (50 mL) được thêm vào hỗn hợp mà lại được khuấy ở hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được cô dưới chân không và cặn được pha loãng bằng etyl axetat (600 mL) và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4, Sau khi lọc và làm bay hơi dung môi, sắc ký silicagel bằng cách sử dụng 5-20% etyl axetat trong hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 391C

benzyl 9-hydroxy-3-azaspiro[5,5]undecane-3-carboxylat

Hợp chất ví dụ 391B (21 g) và tetrahydrofuran (160 mL) được thêm vào 5% Pt-C (3,15 g) ẩm trong lọ có áp suất SS thể tích 250 mL và hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ ở 30 psi (206,85kPa) H_2. Hỗn hợp được lọc qua màng nylon và cô để tạo ra sản phẩm.

Ví dụ 391D

benzyl 9-oxo-3-azaspiro[5,5]undecan-3-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 391C (23,66 g) trong diclometan (350mL) được thêm Dess-Martin Periodinan (33,1 g). Hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (600 mL) và rửa bằng dung dịch NaOH 2N, nước, và nước muối. Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4, hỗn hợp được lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 391E

benzyl 9-clo-8-formyl-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-3-carboxylat

Phospho oxyclorua (5,68 mL) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch lạnh (0^oC) chứa hợp chất ví dụ 391D (18,37g) trong N,N-dimetylformamit (20 mL) và diclometan (80 mL). Hỗn hợp được khuấy qua đêm trước khi được pha loãng bằng etyl axetat (600mL) và rửa bằng dung dịch natri axetat, nước (3x), và nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4, Sau khi lọc và cô, sản phẩm thô được sử dụng ngay trong trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 391F

benzyl 9- (4-clophenyl)-8-formyl-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-3-carboxylat

Hỗn hợp chứa axit 4-clophenylboronic (11,34g, 72,5mmol), Ví dụ 391E (21,01 g), paladi(II) axetat (271 mg), K_2CO_3 (25,05 g) và tetrabutylamoni bromua (19,5 g)

được thêm vào nước (120 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (400 mL) và rửa bằng nước (3x) và nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4, Sau khi lọc và cô, cặn được nạp vào cột và tách rửa với 5-20% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 391G

benzyl 8- ((4- (3- (6-amino-5-clopyridin-3-yloxy)-4-(metoxycacbonyl)phenyl)piperazin-1-yl)metyl)-9- (4-clophenyl)-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-3-carboxylat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 387A (498 mg) trong diclometan (10 mL) được thêm hợp chất ví dụ 391F (582 mg) và natri triaxetoxybohydrua (436 mg). Hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (300 mL) và rửa bằng dung dịch NaOH 2N và nước muối, và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc, làm bay hơi dung môi, và sắc ký nhanh (2% metanol trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 391H

metyl 2- (6-amino-5-clopyridin-3-yloxy)-4- (4- ((9- (4-clophenyl)-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-8-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoat

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 391G (1,02 g) trong etanol (20 mL) được thêm Pd/C (10%, 150 mg). Hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp được lọc và nước lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 391I

axit 2- (6-amino-5-clopyridin-3-yloxy)-4- (4- ((9- (4-clophenyl)-3- (1,3-diflopropan-2-yl)-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-8-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 391H (318 mg) trong diclometan (4 mL) được thêm 1,3-diflopropan-2-on (282 mg) và natri axetoxybohydrua (318 mg). Hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (300 mL) và rửa bằng dung dịch NaOH 2N và nước muối, và làm khô bằng Na_2SO_4. Việc lọc và cô tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 mL), metanol (5 mL) và nước (5 mL). $LiOH^{\cdot}H_2O$ (450 mg) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được trung hòa lần lượt bằng dung dịch HCl 2N và chiết bằng etyl axetat (300 mL) và diclometan (300 mL). Chất chiết hữu cơ được thu gom và làm khô bằng Na_2SO_4, Lọc và cô tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 391J

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-[4- ({9- (4-clophenyl)-3-[2-flo-1-(flometyl)etyl]-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-8-yl}metyl)piperazin-1-yl]-N- ({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1H, replacing Ví dụ 1F bằng hợp chất ví dụ 391I. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,62 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,17 (m, 3H), 4,69 (d, 2H), 4,53 (d, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,10 (m, 6H), 2,71 (m, 9H), 2,25 (m, 8H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,48 (m, 4H), 1,25 (m, 2H).

Ví dụ 392

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-isopropyl-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Ví dụ 392A

axit 2- (6-amino-5-clopyridin-3-yloxy)-4- (4- ((9- (4-clophenyl)-3-isopropyl-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-8-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như trong ví dụ 391I bằng cách thay lần lượt diflopropan-2-on bằng axeton.

Ví dụ 392B

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4- (4-{[9- (4-clophenyl)-3-isopropyl-3-azaspiro[5,5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N- ({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như trong ví dụ 1H bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 1F bằng hợp chất ví dụ 392A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,40 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (d, 3H), 7,11 (d, 4H), 7,00 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,84 (dd, 3H), 3,04 (m, 7H), 2,73 (m, 4H), 2,23 (m, 9H), 1,90 (m, 2H), 1,63 (m, 10H), 1,27 (m, 6H)

Ví dụ 393

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-N-[(5-clo-6-{[1-(N,N-dimetylglycyl)-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)benzamit

Ví dụ 393A

tert-butyl 4-flo-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat

1-Tert-butyl 4-etyl 4-flopiperidin-1,4-dicarboxylat (1,0 g) trong tetrahydrofuran (10 mL) ở 0 °C được xử lý bằng dung dịch $LiAlH_4$ 1N trong tetrahydrofuran (2,54 mL), được khuấy 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, xử lý nhỏ giọt bằng nước (0,2 mL) và dung dịch NaOH 2N (0,6 mL) và khuấy trong 1 giờ. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc qua đệm chứa đất có nhiều tảo cát, rửa bằng etyl axetat. Nước lọc được rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 393B

tert-butyl 4-((3-clo-5-sulfamoylpyridin-2-yloxy)metyl)-4-flopiperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 393A cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và hợp chất ví dụ 303A cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 264A.

Ví dụ 393C

5-clo-6-((4-flopiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit, muối của axit 2•trifloaxetic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 393B cho hợp chất ví dụ 1A trong ví dụ 1B.

Ví dụ 393D

5-clo-6-((1-(2-(dimetylamino)acetyl)-4-flopiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

5-clo-6-((4-flopiperidin-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit, axit 2•trifloaxetic (0,131 g), 2-(dimetylamino)axetyl clorua, axit clohydric (0,139 g), và natri cacbonat (0,048 g) được hóa hợp trong lọ nhỏ 5-mL với N,N-dimetylformamit (3 mL) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Natri cacbonat nữa (0,048 g) được thêm vào rồi đến 2-(dimetylamino)axetyl clorua, axit clohydric (0,139 g) và tiếp tục khuấy trong đêm thứ hai. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới chân không cao, tạo huyền phù đặc trong CH_2Cl_2, lọc, cô, sắc ký trên silicagel được tạo chức amin bằng 0 đến 4% metanol trong CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải và làm khô trong tủ chân không ở 80 °C.

Ví dụ 393E

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-N-[(5-clo-6-{[1-(N,N-dimetylglycyl)-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)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 110E và hợp chất ví dụ 393D cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (500 MHz, PYRIDIN-d_5) δ 9,14 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,11 (m, 5H), 2,80 (s, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,29 (t, 2H), 2,19 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 394

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 357B cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (500MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,58 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,18 (m, 3H), 4,67 (d, 2H), 4,58 (d, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,11 (m, 5H), 2,95 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,23 (m, 7H), 1,97 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 395

2-[(2-amino-5-bromopyridin-4-yl)oxy]-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

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất ví dụ 383F cho hợp chất ví dụ 372F trong ví dụ 379, ^{1}H NMR (300MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,61 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 5,65 (bs, 1H), 5,93 (bs, 2H), 5,49 (s, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,31-3,19 (m, 8H), 2,84 (m, 2H), 2,40-2,15 (m, 6H), 1,99 (bs, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,35-1,21 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 396

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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

Ví dụ 396A

tert-butyl (4,4-difloxyclohexyl)metylcarbamat

Tert-butyl (4-oxoxyclohexyl)metylcarbamat (5 g) và dietylamino-sulphurtriflorua (7,45 g) được khuấy trong diclometan (100 mL) trong 24 giờ. Hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch đệm pH 7 (100 mL), và rót vào ete (400 mL). Dung dịch thu được được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước và nước muối, và cô để tạo ra sản phẩm thô và floolefin với tỷ lệ 3:2. Sản phẩm thô được cho vào tetrahydrofuran (70 mL) và nước (30 mL), và N-metylmorpholin-N-oxit (1,75 g) và OsO_4 (dung dịch 2,5% trọng lượng trong t-butanol) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ. $Na_2S_2O_3$ (10 g) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng ete (300 mL), và dung dịch thu được được phân tách, và rửa hai lần bằng nước và nước muối, và cô. Sản phẩm thô được sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 5-10% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 396B

(4,4-difloxyclohexyl)metanamin

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 396A (3 g) trong diclometan (35 mL), axit trifloaxetic (15 mL), và trietylsilan (1 mL) được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch được cô, sau đó ngưng tụ từ toluen, và để dưới chân không cao trong 24 giờ. Chất bán rắn được cho vào ete/hexan và lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA của nó.

Ví dụ 396C

4-((4,4-difloxyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất ví dụ 396B cho 1-isopropylpiperidin-4-amin trong ví dụ 41A.

Ví dụ 396D

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 396C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,67 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,17 (m, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,12 (v br m, 4H), 2,80 (br s, 2H), 2,25 (v br m, 4H), 2,17 (br t, 2H), 2,01 (br m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,80 (br m, 5H), 1,40 (t, 2H), 1,28 (br m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 397

[3-clo-5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)-2-iminopyridin-1(2H)-yl]metyl dihydro phosphat

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 318F (93 mg), di-tert-butyl clometyl phosphat (82 mg) và N,N-diisopropyletylamin (0,12 mL) trong 3 mL axetonitril được đun nóng ở 90°C trong thiết bị tổng hợp vi sóng Biotage trong 3 giờ, làm nguội và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (3 mL) và axit trifloaxetic (2 mL) được thêm vào. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và cô. Cặn được hòa tan trong hỗn hợp chứa dimetylsulfoxit và metanol, tinh chế bằng HPLC, tách rửa với 40-55% axetonitril trong 0,1% axit trifloaxetic trong nước trong 40 phút. Hợp chất nêu ở đề mục thu được dưới dạng muối TFA. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,67 (t, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,89 (dd, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 7,28 (d, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,39 (d, 1 H), 5,77 (d, 2 H), 3,86 (dd, 4 H), 3,32 - 3,42 (m, 4 H), 3,27 (dd, 4 H), 2,99 (s, 4 H), 2,23 (s, 2 H), 2,04 (s, 2 H), 1,91 (dd, 1 H), 1,63 (d, 2 H), 1,47 (t, 2 H), 1,20 - 1,33 (m, 2 H), 0,96 (s, 6 H).

Ví dụ 398

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit

Ví dụ 398A

4'-clo-3-hydroxybiphenyl-2-carbaldehyt

2-Bromo-6-hydroxybenzaldehyt (2,0 g), axit 4-clophenylboronic (1,86 g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,575 g) được tạo huyền phù trong hỗn hợp dung

môi chứa dimetoxyetan (7 mL), etanol (2 mL) và dung dịch 2N Na_2CO_3 (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 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 khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Chất rắn thu được được nghiền với metanol và lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 398B

4'-clo-3-(2-(dimetylamino)etoxy)biphenyl-2-carbaldehyt

Ví dụ 398A (250 mg) và muối 2-clo-N,N-dimetyletanamin hydroclorua (310 mg) được hòa tan trong dung môi hỗn hợp chứa diclometan (5 mL) và dung dịch 50% natri hydroxit (0,5 mL), sau đó thêm tetrabutylamoni iodua (79 mg). 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 khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế cột nhanh được thực hiện bằng 0-5% metanol/diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 398C

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất ví dụ 398B cho hợp chất ví dụ 1F trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,67 – 11,61 (m, 1H), 9,91 – 9,71 (m, 1H), 9,13 – 8,93 (m, 1H), 8,68 – 8,65 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,54 (d, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,24 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,71 – 6,64 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,45 (s, 8H), 3,83 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,31 (d, 6H), 2,92 (s, 4H), 1,99 – 1,82 (m, 1H), 1,60 (s, 2H), 1,36 – 1,18 (m, 2H).

Ví dụ 399

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit

Ví dụ 399A

(R)-5-clo-6-((1-(1,3-diflopropan-2-yl)pyrolidin-3-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 400B (278 mg) và 1,3-diflopropan-2-on (94 mg) được tạo huyền phù trong 1,2-dicloetan (10 mL). N,N-Dimetylformamit (1,5 mL) được thêm nhỏ giọt vào

cho đến khi huyền phù giống sữa được tạo ra. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút sau đó thêm natri triaxetoxybohydrua (424 mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới chân không. Tinh chế cột nhanh bằng 2,5-5% metanol/diclometan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 399B

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 110E và hợp chất ví dụ 399A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,37 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,92 (bs, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,76 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,99 (m, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 400

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit

Ví dụ 400A

(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 (R)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol trong ví dụ 303B.

Ví dụ 400B

(R)-5-clo-6-(pyrolidin-3-ylmetoxy)pyridin-3-sulfonamit

Ví dụ 400A (480 mg) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (10 mL) sau đó thêm hydro clorua trong dung dịch dioxan (4M, 2,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 400C

(R)-5-clo-6-((1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất ví dụ 400B (353 mg), 1,1-diflo-2-iodoetan (268 mg) và Na_2CO_3 (283 mg) trong N,N-dimetylformamit (10 mL) được đun nóng ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế cột nhanh bằng 2,5-3% metanol/diclometan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 400D

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 110E và hợp chất ví dụ 400C cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,37 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,07 (m, 3H), 4,27 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,83 (m, 5H), 2,64 (m, 3H), 2,20 (m, 6H), 1,99 (m, 4H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 401

Trans-2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 401A

2-(trans-4-(aminometyl)xyclohexyl)axetonitril

Dung dịch chứa tert-butyl (trans-4-(xyanometyl)xyclohexyl)metylcarbamat (500 mg) trong diclometan (5 mL) được thêm từ từ axit trifloaxetic (3 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 1 giờ và cô. Cặn được làm khô dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 401B

4-((trans-4-xyanoxyclohexyl)metylamino)-3-nitrobenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách thay thế hợp chất ví dụ 401A cho 1-(tetrahydropyran-4-yl)metylamin trong ví dụ 1G.

Ví dụ 401C

Trans-2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 110F bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 110E và hợp chất ví dụ 1G bằng hợp chất ví dụ 318E và hợp chất ví dụ 401B. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 8,63 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,19 (s, 3H), 3,24 - 3,31 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,58 - 2,69 (m, 1H), 2,25 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,92 - 2,07 (m, 4H), 1,79 (d, 2H), 1,60 - 1,73 (m, 1H), 1,34 - 1,55 (m, 4H), 0,97 - 1,12 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 402

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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

Ví dụ 402A

5-bromo-3-flo-2-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất ví dụ 296C cho (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol và 5-bromo-2,3-diflopyridin cho 4-flo-3-nitrobenzensulfonamit trong ví dụ 264A.

Ví dụ 402B

tert-butyl 5-flo-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-ylcarbamat

Hợp chất ví dụ 402A (0,658 g), tert-butyl carbamat (0,300 g), paladi(II) axetat (0,024 g), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten (0,093 g) và xesi cacbonat (1,044 g) được hóa hợp trong lọ nhỏ 20 mL với dioxan (10,7 ml). Lọ này được rửa bằng nitơ, đậy nắp và được khuấy ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, cô và sắc ký trên silicagel bằng 20% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải.

Ví dụ 402C

5-flo-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonyl clorua

Dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, thionyl clorua (1,563 mL) được thêm nhỏ giọt trong 20 phút vào nước (9 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ để tạo ra dung dịch chứa SO_2. Một cách riêng rẽ, hợp chất ví dụ 402B (0,295 g) được thêm vào

hỗn hợp chứa dioxan (3,2 mL) và cô HCl (8 ml) ở 0 °C. Dung dịch được khuấy trong 15 phút, xử lý nhỏ giọt bằng dung dịch chứa natri nitrit (0,065 g) trong nước (2 mL) ở 0°C và được khuấy ở 0 °C trong 3 giờ. Dung dịch chứa SO_2 được làm lạnh đến 0°C, sau đó xử lý bằng đồng(I) clorua (0,042 g) và hỗn hợp được diazo hóa, và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Cặn được sắc ký trên silicagel bằng 5-10% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải.

Ví dụ 402D

5-flo-6-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ 402C (0,08 g,) trong isopropanol (2 mL) ở 0°C được xử lý bằng amoni hydroxit (1,70 mL) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô, tạo huyền phù đặc trong nước, lọc, rửa bằng nước và làm khô dưới chân không.

Ví dụ 402E

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 hợp chất ví dụ 402D cho hợp chất ví dụ 1G và hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 110E trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400 MHz, pyridin-d_5) δ 9,05 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,59 (d, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,29 (t, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 403

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-N-[(5-clo-6-{[1-(2,2-difloetyl)-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)benzamit

Ví dụ 403A

Hợp chất ví dụ 393C (0,263 g), 1,1-diflo-2-iodoetan (0,23 g), và natri cacbonat (0,254 g) được hóa hợp trong lọ nhỏ 20 mL với N,N-dimetylformamit (6 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới chân không cao, sắc ký trên silicagel bằng 0-5% metanol trong diclometan làm dung môi rửa giải, và làm khô qua đêm trong tủ chân không ở 80°C.

Ví dụ 403B

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-N-[(5-clo-6-{[1-(2,2-difloetyl)-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)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất ví dụ 403A cho hợp chất ví dụ 1G và hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 110E trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400 MHz, pyridin-d_5) δ 9,15 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,18 (tt, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,80 (m, 6H), 2,60 (td, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,17 (m, 4H), 1,93 (m, 6H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ví dụ 404

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit

Ví dụ 404A

3-clo-4-((4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzensulfonamit

Dung dịch chứa hợp chất ví dụ 296C (0,175 g) trong tetrahydrofuran (5 ml) được thêm natri hydrua (0,209 g) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. 3-Clo-4-flobenzensulfonamit (0,273 g) được thêm vào và phản ứng này khuấy trong 3 giờ. Huyền phù đặc được thêm tetrahydrofuran (2 ml) và N,N-dimetylformamit (3 ml). Phản ứng này được khuấy trong 3 giờ ở 60°C sau đó rót vào diclometan (50 ml) và dung dịch HCl 1N (50 ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (35 ml) làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký silicagel (Reveleris 40 g) tách rửa với gradien từ 10-100% etyl axetat/hexan trong 30 phút (dòng chảy = 40 ml/phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 404B

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 1F và hợp chất ví dụ 404A cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 1H. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11,44 - 11,17 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H),

7,44 (d, 2H), 7,35 (dd, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,19 (d, 3H), 4,31 (d, 2H), 3,84 - 3,73 (m, 2H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 3,13 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,26 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,02 - 1,74 (m, 6H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 405

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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}benzamit

Ví dụ 405A

5-nitro-3-(triflometyl)pyridin-2-ol

3-(Triflometyl)pyridin-2-ol (2,3 g) được thêm vào axit sulfuric đặc (15 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 5 phút. Dung dịch này được thêm nhỏ giọt axit nitric (bốc khói, 6 mL) trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó đun nóng ở 50°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (200 g), và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 405B

2-clo-5-nitro-3-(triflometyl)pyridin

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 405A (1,69 g), phospho pentaclorua (2,03 g), và phosphoryl triclorua (0,97 mL) được đun nóng ở 90 °C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, và chiết bằng etyl axetat ba lần. Chất chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel tách rửa với etyl axetat\hexan tỷ lệ 1:9 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 405C

Hỗn hợp chứa sắt (1,5 g) và amoni clorua (2,38 g) trong nước (40 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Huyền phù này được thêm hợp chất ví dụ 405B trong metanol (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sắt nữa (1,8 g) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy trong 3 giờ nữa. Chất rắn từ hỗn hợp phản ứng được lọc hết, và nước lọc được cho phân bố vào nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng

$MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel tách rửa với 1:4 etyl axetat\hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 405D

6-clo-5-(triflometyl)pyridin-3-sulfonyl clorua

Dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, thionyl clorua (4 mL) được thêm nhỏ giọt trong 20 phút vào nước (27 mL). Hỗn hợp được khuấy qua đêm trong 12 giờ để tạo ra dung dịch chứa SO_2. Một cách riêng rẽ, hợp chất ví dụ 405C (1,14 g) trong dioxan (5 mL) được thêm vào HCl đặc (20 mL) ở 0°C. Dung dịch được khuấy trong 5 phút. Huyền phù/dung dịch này được thêm nhỏ giọt natri nitrit (0,44 g) trong nước (6 mL) ở 0°C. Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Dung dịch chứa SO_2 được thêm đồng(I) clorua (0,115 g). Sau đó, dung dịch này được thêm hợp chất ví dụ 405C được diazo hóa ở 0°C. Dung dịch được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel tách rửa với 1:20 etyl axetat\hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 405E

6-clo-5-(triflometyl)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất ví dụ 405D cho 5-bromo-6-clopyridin-3-sulfonyl clorua trong ví dụ 305A.

Ví dụ 405F

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 hợp chất ví dụ 405E cho hợp chất ví dụ 305A và hợp chất ví dụ 341A cho (1,4-dioxan-2-yl)metanol trong ví dụ 305B.

Ví dụ 405G

6-((4-flopiperidin-4-yl)metoxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất ví dụ 405F cho hợp chất ví dụ 400A trong ví dụ 400B.

Ví dụ 405H

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 hợp chất ví dụ 405G cho hợp chất ví dụ 400B trong ví dụ 399A.

Ví dụ 405I

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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}benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 110E và hợp chất ví dụ 405H cho hợp chất ví dụ 1G trong ví dụ 110F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,62 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,62 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,86 (bs, 2H), 4,67 (d, 2H), 4,53 (m, 4H), 3,08 (m, 5H), 2,74 (m, 6H), 2,19 (m, 6H), 1,89 (m, 6H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 406

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-[2-(1H-pyrazol-4-yl)phenoxy]benzamit

Ví dụ 406A

2-(2-bromophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 110F bằng cách thay lần lượt hợp chất ví dụ 110E bằng hợp chất ví dụ 42C.

Ví dụ 406B

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-[2-(1H-pyrazol-4-yl)phenoxy]benzamit

Hỗn hợp chứa hợp chất ví dụ 406A (57 mg), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (27,7 mg), diclobis(triphenylphosphin)paladi (II) (6,61 mg), K_2CO_3 (0,2 ml) trong dimetoxyetan/etanol/nước (7:2:3) được đun nóng ở 160^{o}C trong 10 phút trong thiết bị tổng hợp vi sóng Biotage và cô. Cặn được hòa tan trong dimetylsulfoxit:metanol (1:1) và tinh chế bằng HPLC, tách rửa với 40-65% axetonitril trong 0,1% TFA nước trong

40 phút để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA. Muối TFA được hòa tan trong diclometan và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 12,87 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,00 - 7,11 (m, 5H), 6,73 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,20 - 3,29 (m, 4H), 3,04 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 1H), 1,55 - 1,70 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,19 - 1,32 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ví dụ 407

2-[2-(2-aminopyridin-3-yl)phenoxy]-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

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 406B bằng cách thay lần lượt tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole-1-carboxylat bằng tert-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ylcarbamat. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,57 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,02 - 7,13 (m, 5H), 6,97 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,61 - 6,67 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,21 - 3,30 (m, 4H), 3,15 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,23 - 2,34 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,84 - 2,02 (m, 3H), 1,63 (dd, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,20 - 1,33 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 408

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-[2-(1H-pyrazol-5-yl)phenoxy]benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế như được mô tả trong ví dụ 406B bằng cách thay lần lượt tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat bằng axit 1H-pyrazol-5-ylboronic. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ 12,95 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,57 - 7,73 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,22 - 7,37 (m, 4H), 7,00 - 7,15 (m, 4H), 6,56 - 6,70 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,21 - 3,28 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,70 - 2,85 (m, 2H), 2,10

- 2,30 (m, 5H), 1,83 - 1,99 (m, 3H), 1,62 (d, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,19 - 1,31 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 409

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 409A

(4,4-difloxyclohexyl)metanol

Lithi nhôm hydrua (0,24 g) được thêm vào dietyl ete (15 mL), thêm nhỏ giọt etyl 4,4-difloxyclohexancarboxylat (1,0 g) trong dietyl ete (2 mL), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở hồi lưu dưới khí quyển nitơ trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C, sau đó thêm từ từ nước (0,24 mL), dung dịch NaOH 4N (0,24 mL), và nước nữa (0,72 mL). Sau đó, Na_2SO_4 và dietyl ete (40 mL) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Sau khi lọc qua đất có nhiều tảo cát và cô, hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 409B

5-clo-6-((4,4-difloxyclohexyl)metoxy)pyridin-3-sulfonamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất ví dụ 409A cho (1,4-dioxan-2-yl)metanol và hợp chất ví dụ 303A cho hợp chất ví dụ 305A trong ví dụ 305B.

Ví dụ 409C

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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 hợp chất ví dụ 318E cho hợp chất ví dụ 122C và hợp chất ví dụ 409B cho hợp chất ví dụ 11A trong ví dụ 137, ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,20 (2, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,13 (br s, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,17 (v br m, 4H), 2,98 (v br s, 2H), 2,43 (v br m, 4H), 2,18 (br t, 2H), 2,05 (br m, 3H), 1,98 (s, 2H), 1,8 (br m, 4H), 1,43 (t, 2H), 1,35 (br m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ví dụ 410

N-({5-clo-6-[(4,4-difloxyclohexyl)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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất ví dụ 277B cho hợp chất ví dụ 122C và hợp chất ví dụ 409B cho hợp chất ví dụ 11A trong ví dụ 137, ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,29 (br d, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,05 (v br s, 4H), 2,86 (v br s, 2H), 2,25 (v br s, 4H), 2,15 (s, 2H), 2,03 (br m, 2H), 1,96 (br m, 1H), 1,85 (br m, 4H), 1,36 (m, 2H), 1,18 (s, 6H).

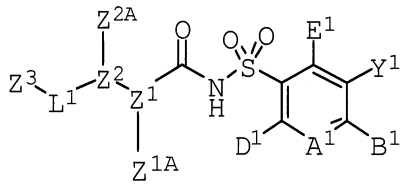
Ví dụ 411

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit

Hợp chất ví dụ này được điều chế bằng cách thay hợp chất ví dụ 154E cho hợp chất ví dụ 122C và hợp chất ví dụ 396C cho hợp chất ví dụ 11A trong ví dụ 137, ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,04 (v br m, 4H), 2,76 (br s, 2H), 2,20 (v br m, 4H), 2,13 (br t, 2H), 2,00 (br m, 3H), 1,95 (s, 2H), 1,81 (br m, 6H), 1,39 (t, 2H), 1,24 (br m, 2H), 0,91 (s, 6H).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I),

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

A^1 là N hoặc $C(A^2)$;

A^2 là H;

B^1 là NHR^1 hoặc OR^1;

mỗi nhóm D^1 và E^1 là H;

Y^1 là CN, NO_2, SO_2CF_3, F, Cl, Br, I, hoặc CF_3;

R^1 là R^4 hoặc R^5;

R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl;

R^5 là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số các nhóm 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, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $C(O)N(R^7)_2$, $NHC(O)R^7$, $NR^7C(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2, SO_2NHR^7, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^6 là C_2-C_5-spiroalkyl, mà 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 $N(CH_3)_2$, trong đó spiroalkyl là alkylen, cả hai đầu của nó được gắn với cùng một nguyên tử cacbon;

R^7 là alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl;

Z^1 là R^{26}, trong đó R^{26} là phenylen không ngưng tụ;

Z^2 là R^{30}, trong đó R^{30} là piperazinyl không ngưng tụ;

Z^{1A} và Z^{2A} đều không có mặt;

L^1 là R^{37}, trong đó R^{37} là metylen hoặc etylen;

Z^3 là R^{38}, R^{39} hoặc R^{40};

R^{38} là phenyl;

R^{39} là heteroaryl;

R^{40} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl;

trong đó phenylen R^{26} được thế bằng một OR^{41};

R^{41} là R^{42} hoặc R^{43};

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

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

trong đó R^{42} và R^{43}, độc lập được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn 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}, $N(R^{50})_2$, $NHC(O)R^{50}$, $NR^{50}C(O)R^{50}$, $NHS(O)_2R^{50}$, $NR^{50}S(O)_2R^{50}$, $NHC(O)OR^{50}$, $NR^{50}C(O)OR^{50}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{50}$, $NHC(O)N(R^{50})_2$, $NR^{50}C(O)NHR^{50}$, $NR^{50}C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, 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}, $SO_2N(R^{50})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

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

R^{51} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{51A}; R^{51A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{52} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{52A}; R^{52A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{53} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{53A}; R^{53A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{54} là alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số các nhóm 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}, $C(O)R^{55}$, $CO(O)R^{55}$, $OC(O)R^{55}$, $OC(O)OR^{55}$, NH_2, NHR^{55},

$N(R^{55})_2$, $NHC(O)R^{55}$, $NR^{55}C(O)R^{55}$, $NHS(O)_2R^{55}$, $NR^{55}S(O)_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, $NR^{55}C(O)OR^{55}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, $NHC(O)N(R^{55})_2$, $NR^{55}C(O)NHR^{55}$, $NR^{55}C(O)N(R^{55})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $C(O)N(R^{55})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{55}$, $C(O)NHSO_2R^{55}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{55}$, $C(N)N(R^{55})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{55} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl; và

trong đó mỗi gốc vòng trên đây được biểu thị bằng R^4, R^7, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, và R^{55} độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm phần tử thế độc lập được chọn từ R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SR^{57}, $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $OC(O)R^{57}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{57}, $SO_2N(R^{57})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{57A} là spiroxyclyl;

R^{57} là R^{58}, R^{59}, R^{60} hoặc R^{61};

R^{58} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{58A}; R^{58A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{59} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{59A}; R^{59A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{60} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{60A}; R^{60A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{61} là alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ R^{62}, OR^{62},

SR^{62}, $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62}, $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2, NHR^{62}, $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{62}, $SO_2N(R^{62})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{62} là R^{63}, R^{64}, R^{65} hoặc R^{66};

R^{63} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{63A}; R^{63A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{64} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{64A}; R^{64A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{65} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{65A}; R^{65A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{66} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ R^{67}, OR^{67}, SR^{67}, $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67}, $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2, NHR^{67}, $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{67}, $SO_2N(R^{67})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{67} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl;

trong đó R^{57A}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, và R^{67} không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn phần tử thế độc lập được chọn từ R^{68}, OR^{68}, SR^{68}, $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68}, $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2, NHR^{68}, $N(R^{68})_2$,

$NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{68}, $SO_2N(R^{68})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{68} là R^{69}, R^{70}, R^{71} hoặc R^{72};

R^{69} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{69A}; R^{69A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{70} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{70A}; R^{70A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

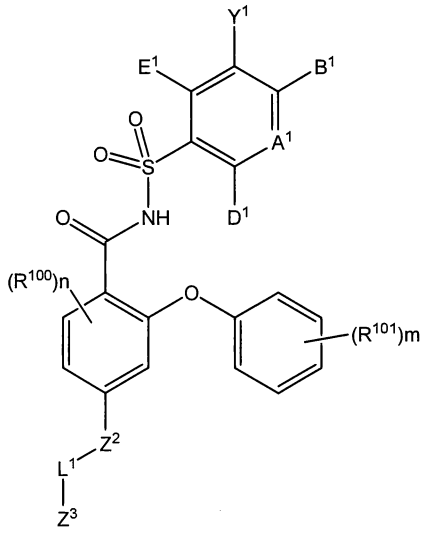
R^{71} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{71A}; R^{71A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{72} là alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ R^{73}, OR^{73}, SR^{73}, $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73}, $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2, NHR^{73}, $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{73}, $SO_2N(R^{73})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{73} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl; và

R^{69}, R^{70}, và R^{71} không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn phần tử thế độc lập được chọn từ NH_2, $C(O)NH_2$, C(O)NHOH, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I.

2. Hợp chất có công thức (II):



(II),

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

R^{100} không có mặt;

n là 0;

m là 1, 2, 3, 4, hoặc 5;

A^1 là N hoặc $C(A^2)$;

A^2 là H;

B^1 là NHR^1 hoặc OR^1;

mỗi nhóm D^1 và E^1 là H;

Y^1 là CN, NO_2, SO_2CF_3, F, Cl, Br, I, hoặc CF_3;

R^1 là R^4 hoặc R^5;

R^4 là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl;

R^5 là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số các nhóm 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, $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $C(O)N(R^7)_2$, $NHC(O)R^7$, $NR^7C(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2, SO_2NHR^7, $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^6 là C_2-C_5-spiroalkyl, mà 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 $N(CH_3)_2$, trong đó spiroalkyl là alkylen, cả hai đầu của nó được gắn với cùng một nguyên tử cacbon;

R^7 là alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl;

Z^2 là R^{30}, trong đó R^{30} là piperazinyl không ngưng tụ;

L^1 là R^{37}, trong đó R^{37} là metylen hoặc etylen;

Z^3 là R^{38}, R^{39} hoặc R^{40};

R^{38} là phenyl;

R^{39} là heteroaryl;

R^{40} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl;

trong đó R^{101} 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}, $N(R^{50})_2$, $NHC(O)R^{50}$, $NR^{50}C(O)R^{50}$, $NHS(O)_2R^{50}$, $NR^{50}S(O)_2R^{50}$, $NHC(O)OR^{50}$, $NR^{50}C(O)OR^{50}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{50}$, $NHC(O)N(R^{50})_2$, $NR^{50}C(O)NHR^{50}$, $NR^{50}C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, 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}, $SO_2N(R^{50})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

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

R^{51} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{51A}; R^{51A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{52} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{52A}; R^{52A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{53} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{53A}; R^{53A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{54} là alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số các nhóm 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}, $C(O)R^{55}$, $CO(O)R^{55}$, $OC(O)R^{55}$, $OC(O)OR^{55}$, NH_2, NHR^{55}, $N(R^{55})_2$, $NHC(O)R^{55}$, $NR^{55}C(O)R^{55}$, $NHS(O)_2R^{55}$, $NR^{55}S(O)_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, $NR^{55}C(O)OR^{55}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, $NHC(O)N(R^{55})_2$, $NR^{55}C(O)NHR^{55}$, $NR^{55}C(O)N(R^{55})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $C(O)N(R^{55})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{55}$,

$C(O)NHSO_2R^{55}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{55}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, $SO_2N(R^{55})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{55}$, $C(N)N(R^{55})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{55} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl;

trong đó mỗi gốc vòng trên đây được biểu thị bằng R^4, R^7, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, và R^{55} là độc lập không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn hoặc năm phần tử thế độc lập được chọn từ R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SR^{57}, $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57}, $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $OC(O)R^{57}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2, NHR^{57}, $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{57}, $SO_2N(R^{57})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{57A} là spiroxyclyl;

R^{57} là R^{58}, R^{59}, R^{60} hoặc R^{61};

R^{58} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{58A}; R^{58A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{59} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{59A}; R^{59A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{60} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{60A}; R^{60A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{61} là alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ R^{62}, OR^{62}, SR^{62}, $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62}, $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2, NHR^{62}, $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$,

$NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{62}, $SO_2N(R^{62})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{62} là R^{63}, R^{64}, R^{65} hoặc R^{66};

R^{63} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{63A}; R^{63A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{64} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{64A}; R^{64A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{65} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{65A}; R^{65A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{66} là alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ các phần tử thế R^{67}, OR^{67}, SR^{67}, $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67}, $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2, NHR^{67}, $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{67}, $SO_2N(R^{67})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{67} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl;

trong đó R^{57A}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, và R^{67} không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn phần tử thế độc lập được chọn từ R^{68}, OR^{68}, SR^{68}, $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68}, $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2, NHR^{68}, $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$,

$C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{68}, $SO_2N(R^{68})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{68} là R^{69}, R^{70}, R^{71} hoặc R^{72};

R^{69} là phenyl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{69A}; R^{69A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{70} là heteroaryl, mà không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{70A}; R^{70A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{71} là xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này không được ngưng tụ hoặc được ngưng tụ với benzen, heteroaren hoặc R^{71A}; R^{71A} là xycloalkan, xycloalken, heteroxycloalkan hoặc heteroxycloalken;

R^{72} là alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl, mỗi nhóm trong số các nhóm này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ R^{73}, OR^{73}, SR^{73}, $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73}, $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2, NHR^{73}, $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{73}, $SO_2N(R^{73})_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{73} là alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl; và

R^{69}, R^{70}, và R^{71} không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai hoặc ba hoặc bốn phần tử thế độc lập được chọn từ NH_2, $C(O)NH_2$, C(O)NHOH, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I.

3. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

A^1 là $C(A^2)$; và

A^2 là H.

4. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

A^1 là $C(A^2)$;

A^2 là H; và

B^1 là NHR^1.

5. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1 hoặc 2, 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.

6. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-((dimetylamino)metyl) phenoxy)-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-(3-(metylamino)phenoxy)-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-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oxy)-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-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oxy)-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-(2-clophenoxy)-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-(3-clophenoxy)-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-(4-clophenoxy)-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-(3-nitrophenoxy)-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-(3-(hydroxymetyl)phenoxy)-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-(2-clophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

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

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-clophenoxy)-N-((4-((3-(dimetylamino)propyl)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-((1-metyl-1H-indol-4-yl)oxy)benzamit;

2-(3-(axetylamino)phenoxy)-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-(4-aminophenoxy)-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-(3-aminophenoxy)-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)-2-(3-methoxyphenoxy)-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-(3-(dimetylamino)phenoxy)-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-(3-xyanophenoxy)-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-metyl-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy)-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-metyl-1,3-benzothiazol-5-yl)oxy)-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-((2-metyl-1,3-benzothiazol-5-yl)oxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-(3-(dimetylamino)-3-oxopropyl)phenoxy)-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-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)phenoxy)-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-(3-(dimetylamino)propyl) phenoxy)-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-(2-(dimetylamino)etyl) phenoxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl) benzamit;

2-(5-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)-N,N-dimetylbenzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2-((dimetylamino)metyl) phenoxy)-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-(3-morpholin-4-ylphenoxy)benzamit;

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(2,4-dimetyl-1,3-thiazol-5-yl)phenoxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl) benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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;

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

2-(3-clophenoxy)-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;

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

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

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

2-(4-amino-3-clophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-isopropylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(2-bromophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-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-((3-metyl-1H-indazol-4-yl)oxy)-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-(2,3-diflophenoxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl) benzamit;

2-(3-bromophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((4-((1-etylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((1,2,2,6,6-pentametylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)sulfonyl) benzamit;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)-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-((7-flo-1H-indol-5-yl)oxy)-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-(2,3-diflophenoxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl) benzamit;

2-(4-amino-3-clophenoxy)-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)benzamit;

2-(3-clophenoxy)-4-(4-((4'-clo-4-(2-pyrolidin-1-yletyl)-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl) piperazin-1-yl)-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-(2,3-diclophenoxy)-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-((3-metyl-1H-indazol-4-yl)oxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl) sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)xyclohept-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-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-(3-(triflometyl)phenoxy) benzamit;

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

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

2-(2-clo-4-flophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclopent-1-en-1-yl)metyl) piperazin-1-yl)-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-((3-metyl-1H-indol-4-yl)oxy)-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-(2-clo-3-(triflometyl)phenoxy)-N-((4-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)-3-nitrophenyl) sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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;

4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((3-metyl-1H-indol-4-yl)oxy)-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-(2,5-diclophenoxy)-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-((1-metyl-1H-indol-4-yl)oxy)-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-(3-morpholin-4-ylphenoxy)-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-((3-(3-morpholin-4-yl-3-oxopropyl)-1H-indol-5-yl)oxy)benzamit;

2-(3-(benzyloxy)phenoxy)-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)-2-(4-xyanophenoxy)-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-((3-(3-morpholin-4-yl-3-oxopropyl)-1H-indol-5-yl)oxy)-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-((3-(3-morpholin-4-ylpropyl)-1H-indol-5-yl)oxy)-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-(4-((dimetylamino)metyl) phenoxy)-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-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenoxy)-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-(3-nitrophenoxy)-N-((4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamit;

tert-butyl 4-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy) benzyl(etyl)carbamat;

tert-butyl 3-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy) benzyl(etyl)carbamat;

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

2-(4-(axetylamino)phenoxy)-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;

tert-butyl 4-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy) phenylcarbamat;

2-(1,1'-biphenyl-2-yloxy)-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;

tert-butyl 3-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy) phenylcarbamat;

2-(1,1'-biphenyl-3-yloxy)-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)-2-(4-(2-(dimetylamino)etyl) phenoxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl) benzamit;

2-(4-(benzyloxy)phenoxy)-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)-2-(3-morpholin-4-ylphenoxy)-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-metyl-1,3-benzothiazol-5-yl)oxy)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl) benzamit;

tert-butyl 4-(3-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino)phenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy) phenyl)piperazine-1-carboxylat;

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

2-(3-(benzyloxy)phenoxy)-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)-2-(4-(2-morpholin-4-yletoxy) phenoxy)-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-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)oxy)benzamit;

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

tert-butyl 4-(4-(5-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-((((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)amino)cacbonyl)phenoxy) phenyl)piperazin-1-carboxylat;

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

4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy)phenoxy)-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-((1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)oxy)-N-((4-((3-morpholin-4-ylpropyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamit;
4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(metylcarbamoyl)phenoxy)-N-(4-(3-morpholinopropylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)benzamit;
4-(4-((4'-clobiphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-N-(4-(3-(dimetylamino)propylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-2-(3-(metylcarbamoyl)phenoxy)benzamit;
4-(4-((4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-(2-(dimetylamino)-2-oxoetoxy)phenoxy)-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-((3-(3-(dimetylamino)propyl)-1H-indol-5-yl)oxy)-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-(3-(hydroxymetyl)phenoxy)benzamit;
N-(4-((4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)-3-nitrophenylsulfonyl)-2-(3-clophenoxy)-4-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)benzamit;
4-(4-(1-(4'-clobiphenyl-2-yl)etyl)piperazin-1-yl)-2-(2-clophenoxy)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonyl)benzamit;
N-{[4-{4-[(4'-clo-1,1'-biphenyl-2-yl)metyl]piperazin-1-yl}-2-(3,5-diclophenoxy)phenyl]sulfonyl}-4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrobenzamit;
4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(3-flophenoxy)-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-(3-flophenoxy)-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-(3-flophenoxy)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-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)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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)benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-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;

2-(2-clo-4-flophenoxy)-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)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-(2,3-diflophenoxy)benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2-flophenoxy)-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-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(2-flophenoxy)benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-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-(3-clophenoxy)-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)benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-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)benzamit;

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-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)-N-({4-[(1-xyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(3-flophenoxy)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-(2,3-diflophenoxy)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-(2-flophenoxy)benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-(2,3-diflophenoxy)-N-[(3-nitro-4-{[1-(thien-3-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-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-(2-flophenoxy)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-(3-flophenoxy)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-(4-flophenoxy)benzamit;

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

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

2-(3-clophenoxy)-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] benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-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-(2,3-diflophenoxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

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

2-(3-clo-2-flophenoxy)-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-(3-clo-2-flophenoxy)-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) benzamit;

2-(3-clo-2-flophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl} piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(3-pyrolidin-1-ylpropyl)amino]phenyl}sulfonyl) benzamit;

2-(3-clo-2-flophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl} piperazin-1-yl)-N-({4-[(2-morpholin-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

2-(2-clo-6-flophenoxy)-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-(2-clo-6-flophenoxy)-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;

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

2-(3-clophenoxy)-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;

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

2-(3-bromophenoxy)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-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-(3-iodophenoxy)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit;

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

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

2-(2-clo-3,5-diflophenoxy)-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;

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

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

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

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

2-(2-clo-3-hydroxyphenoxy)-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-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl} piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[1-(3-phenylpropyl)piperidin-4-yl]amino}phenyl) sulfonyl]benzamit;

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

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

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

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

2-(2-clo-3-flophenoxy)-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-(2-clo-3-flophenoxy)-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-(2-clophenoxy)-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] benzamit;

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

2-(2-clophenoxy)-4-(4-{[6-(4-clophenyl)-1,3-benzodioxol-5-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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-(3-clophenoxy)-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-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-(2,3-diflophenoxy)-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

2-(3-clophenoxy)-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]benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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]benzamit;

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl} piperazin-1-yl)-N-{[4-({1-[2-(dimetylamino)-2-oxoetyl]piperidin-4-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl} piperazin-1-yl)-N-[(4-{[1-(2-morpholin-4-yletyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl) sulfonyl]benzamit;

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

2-(2-clophenoxy)-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]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino] phenyl}sulfonyl)benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl} piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-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-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[3-(1H-pyrol-2-yl)phenoxy] benzamit;

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

2-(3-clophenoxy)-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

tert-butyl 4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl} phenoxy)-1H-indole-1-carboxylat;

2-(3-clophenoxy)-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] benzamit;

2-(3-clophenoxy)-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] benzamit;

Trans-2-(3-clophenoxy)-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;

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

2-(2-clo-4-hydroxyphenoxy)-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-(2-clo-4-hydroxyphenoxy)-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-4-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-4-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino] phenyl}sulfonyl)benzamit;

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

2-({1,3-bis[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-indol-4-yl}oxy)-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]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-({3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-indol-4-yl}oxy)benzamit;

2-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(4-(1-metylpiperidin-4-ylamino)-3-nitrophenylsulfonylcarbamoyl)phenoxy)-N,N-dimetylbenzamit;

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-{[2-(triflometyl)-1H-indol-4-yl]oxy}benzamit;

2-(2-clo-4-hydroxyphenoxy)-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;

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-{[6-(triflometyl)-1H-indol-5-yl]oxy}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-{[6-(triflometyl)-1H-indol-5-yl]oxy}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-metylpiperazin-1-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

2-[3-(axetylamino)phenoxy]-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-[3-(axetylamino)phenoxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-metoxy-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-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;

tert-butyl 5-[5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({[(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]amino}cacbonyl)phenoxy]-1H-indole-1-carboxylat;

2-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

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

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(4-{[1-(xyclopropylmetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(2-hydroxy-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yletyl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

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

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6,7-diflo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino] phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino} phenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(3-clophenoxy)-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-(4-amino-3-clophenoxy)-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-[(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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(4-{[(3S,4R)-3-hydroxy-1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)piperidin-4-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-(2-clophenoxy)-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}benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-{[4-(morpholin-4-ylamino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

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

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

4-(4-{1-[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]etyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-4-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl]amino} phenyl)sulfonyl]benzamit;

tert-butyl 5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl) amino]cacbonyl}phenoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat;

2-[(6-aminopyridin-3-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl]sulfonyl} benzamit;

2-[(3-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(3-clo-1H-indol-4-yl)oxy]-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;

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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit;

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

tert-butyl 5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino] cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

tert-butyl 4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl} sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

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

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

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

tert-butyl 5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino] cacbonyl}phenoxy)pyridin-3-ylcarbamat;

2-[(5-aminopyridin-3-yl)oxy]-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;

tert-butyl 4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino] cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

2-[(3-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(2-aminopyridin-4-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-{[6-(benzyloxy)pyridin-3-yl]oxy}-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;

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-[(3-clo-1H-indol-4-yl)oxy]-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;

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)-2-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit;

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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}benzamit;

2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-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;

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl} sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-flotetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-{[3-(2-aminoetyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-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-{[3-(2-aminoetyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-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;

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-[(6-amino-5-flopyridin-3-yl)oxy]-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;

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-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)-2-[(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-xyano-6-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

N-{[5-bromo-6-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-(3-amino-5-clophenoxy)-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;

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)oxy]-3-nitrophenyl} sulfonyl)benzamit;

N-({5-bromo-6-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit;

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-4-(4-{[5-(4-clophenyl)-2,3,6,7-tetrahydrooxepin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)amino]-3-[(triflometyl) sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

Trans-2-[(6-clo-1H-indol-5-yl)oxy]-4-(4-{[5-(4-clophenyl)-2,3,6,7-tetrahydrooxepin-4-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({4-[(4-morpholin-4-ylbut-2-ynyl)oxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl) benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

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

Trans-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)-2-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl)oxy]benzamit;

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-ethynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[5-ethynyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)pyridin-3-yl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

Trans-2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({5-xyano-6-[(1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-4-yl)oxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(4-etylmorpholin-3-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperidin-3-yl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morpholin-4-ylxyclohexyl)oxy]pyridin-3-yl}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

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

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)xyclohexyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

Trans-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]-N-[(3-nitro-4-{[4-(4-tetrahydro-2H-pyran-4-ylpiperazin-1-yl)xyclohexyl]amino}phenyl)sulfonyl]benzamit;

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

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

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({3-[3-(dimetylamino)propyl]-1H-indol-4-yl}oxy)-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-({3-[3-(dimetylamino)propyl]-1H-indol-4-yl}oxy)-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-xyclopropyl-4-flopiperidin-4-yl)metoxy]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

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

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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}benzamit;

Trans-2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-3-[(triflometyl) sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(triflometyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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-amino-5-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)nicotinamide;

2-[(6-amino-5-xyanopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-[(triflometyl) sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-{[6-(axetylamino)pyridin-3-yl]oxy}-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-({6-[(metylsulfonyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)-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-({(3R)-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]pyrolidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

2-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-metylpyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(1-oxetan-3-ylpiperidin-4-yl)amino]phenyl} sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-isopropylpyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-xyclopropylpyridin-3-yl)oxy]-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;

Trans-2-[(6-amino-5-bromopyridin-3-yl)oxy]-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;

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

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-[(4-{[(3R)-1-xyclopropylpyrolidin-3-yl]amino}-3-nitrophenyl)sulfonyl]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[4-({4-flo-1-[2-flo-1-(flometyl)etyl]piperidin-4-yl}metoxy)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

tert-butyl 6-bromo-4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl} piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl} sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

tert-butyl 4-(5-(4-((2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metyl)piperazin-1-yl)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metylamino)phenylsulfonylcarbamoyl) phenoxy)pyridine-2,6-diyldicarbamat;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[6-(xyclopropylamino)pyridin-3-yl]oxy}-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-({6-[(2,2-difloetyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)-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-({6-[(2,2-difloetyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl) amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-{[5-clo-6-(metylamino)pyridin-3-yl]oxy}-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({4-[({4-[2-flo-1-(flometyl)etyl]morpholin-2-yl}metyl) amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(2-amino-6-bromopyridin-4-yl)oxy]-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;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(2,6-diaminopyridin-4-yl)oxy]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino] phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-{[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)phenyl] sulfonyl}benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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]piperidin-3-yl}amino)-3-nitrophenyl]sulfonyl}benzamit;

tert-butyl 5-bromo-4-(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl} piperazin-1-yl)-2-{[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl} sulfonyl)amino]cacbonyl}phenoxy)pyridin-2-ylcarbamat;

4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy]-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-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)-2-({6-[(2,2,2-trifloetyl)amino]pyridin-3-yl}oxy)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-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-{[4-(4-clophenyl)-6,6-dimetyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-[4-({9-(4-clophenyl)-3-[2-flo-1-(flometyl)etyl]-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl}metyl)piperazin-1-yl]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[9-(4-clophenyl)-3-isopropyl-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-N-[(5-clo-6-{[1-(N,N-dimetylglycyl)-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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}benzamit;

2-[(2-amino-5-bromopyridin-4-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

Trans-2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-N-[(5-clo-6-{[1-(2,2-difloetyl)-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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)benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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}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-[2-(1H-pyrazol-4-yl)phenoxy]benzamit;

2-[2-(2-aminopyridin-3-yl)phenoxy]-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;

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-[2-(1H-pyrazol-5-yl)phenoxy]benzamit;

2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-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-({5-clo-6-[(4,4-difloxyclohexyl)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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit; và

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-[(6-flo-1H-indol-5-yl)oxy]benzamit.

7. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2-[(6-amino-5-clopyridin-3-yl)oxy]-4-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-l-en-l-yl]metyl} piperazin-l-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)amino]phenyl}sulfonyl) benzamit.

8. Hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ:

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

2-[(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)metoxy]-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;

tert-butyl 4-[(5-(4-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}piperazin-1-yl)-2-{[({4-[(1-metylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)amino] cacbonyl}phenoxy)metyl]-1,3-thiazol-2-ylcarbamat;

2-[(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)metoxy]-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-[(2-clophenyl)amino]-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-[(2-clophenyl)amino]-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; và

2-(6-aminopyridin-3-yl)-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.

9. Dược phẩm để điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lympho mạn, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u lympho dạng nang, u ác tính dạng lympho có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u hắc sắc tố, bệnh bạch cầu tạo tủy, u tủy, bệnh ung thư

miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách, trong đó dược phẩm này chứa tá dược và lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> BRUNCKO, MILAN
DAI, YUJIA
DING, HONG
DOHERTY, GEORGE A.
ELMORE, STEVEN W.
HASVOLD, LISA
HEXAMER, LAURA
KUNZER, AARON R.
MANTEI, ROBERT A.
MCCLELLAN, WILLIAM J.
PARK, CHANG H.
PARK, CHEOL-MIN
PETROS, ANDREW M.
SONG, XIAOHONG
SOUERS, ANDREW J.
SULLIVAN, GERARD M.
TAO, ZHI-FU
WANG, GARY T.
WANG, LE
WANG, XILU
WENDT, MICHAEL D.
PETER EDWARD CZABOTAR
GUILLAUME LAURENT LESSENE
PETER MALCOLM COLMAN

<120> HỢP CHẤT GÂY CHẾT TẾ BÀO THEO CHƯƠNG TRÌNH VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> 9697USO1

<140> 12/631,367
<141> 2009-12-04

<150> 61/119,844
<151> 2008-12-04

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Mẫu dò peptit tổng hợp

<400> 1
Gly Gln Val Gly Arg Gln Leu Ala Ile Ile Gly Asp Lys
1 5 10

<210> 2
<211> 3
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả Trình tự nhân tạo: Mẫu dò peptit tổng hợp

<400> 2
Ile Asn Arg
1